This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

A propos de ce livre

Ceci est une copie numérique d'un ouvrage conservé depuis des générations dans les rayonnages d'une bibliothèque avant d'être numérisé avec précaution par Google dans le cadre d'un projet visant à permettre aux internautes de découvrir l'ensemble du patrimoine littéraire mondial en ligne.

Ce livre étant relativement ancien, il n'est plus protégé par la loi sur les droits d'auteur et appartient à présent au domaine public. L'expression "appartenir au domaine public" signifie que le livre en question n'a jamais été soumis aux droits d'auteur ou que ses droits légaux sont arrivés à expiration. Les conditions requises pour qu'un livre tombe dans le domaine public peuvent varier d'un pays à l'autre. Les livres libres de droit sont autant de liens avec le passé. Ils sont les témoins de la richesse de notre histoire, de notre patrimoine culturel et de la connaissance humaine et sont trop souvent difficilement accessibles au public.

Les notes de bas de page et autres annotations en marge du texte présentes dans le volume original sont reprises dans ce fichier, comme un souvenir du long chemin parcouru par l'ouvrage depuis la maison d'édition en passant par la bibliothèque pour finalement se retrouver entre vos mains.

Consignes d'utilisation

Google est fier de travailler en partenariat avec des bibliothèques à la numérisation des ouvrages appartenant au domaine public et de les rendre ainsi accessibles à tous. Ces livres sont en effet la propriété de tous et de toutes et nous sommes tout simplement les gardiens de ce patrimoine. Il s'agit toutefois d'un projet coûteux. Par conséquent et en vue de poursuivre la diffusion de ces ressources inépuisables, nous avons pris les dispositions nécessaires afin de prévenir les éventuels abus auxquels pourraient se livrer des sites marchands tiers, notamment en instaurant des contraintes techniques relatives aux requêtes automatisées.

Nous vous demandons également de:

+ *Ne pas utiliser les fichiers à des fins commerciales* Nous avons conçu le programme Google Recherche de Livres à l'usage des particuliers. Nous vous demandons donc d'utiliser uniquement ces fichiers à des fins personnelles. Ils ne sauraient en effet être employés dans un quelconque but commercial.

+ *Ne pas procéder à des requêtes automatisées* N'envoyez aucune requête automatisée quelle qu'elle soit au système Google. Si vous effectuez des recherches concernant les logiciels de traduction, la reconnaissance optique de caractères ou tout autre domaine nécessitant de disposer d'importantes quantités de texte, n'hésitez pas à nous contacter. Nous encourageons pour la réalisation de ce type de travaux l'utilisation des ouvrages et documents appartenant au domaine public et serions heureux de vous être utile.

+ *Ne pas supprimer l'attribution* Le filigrane Google contenu dans chaque fichier est indispensable pour informer les internautes de notre projet et leur permettre d'accéder à davantage de documents par l'intermédiaire du Programme Google Recherche de Livres. Ne le supprimez en aucun cas.

+ *Rester dans la légalité* Quelle que soit l'utilisation que vous comptez faire des fichiers, n'oubliez pas qu'il est de votre responsabilité de veiller à respecter la loi. Si un ouvrage appartient au domaine public américain, n'en déduisez pas pour autant qu'il en va de même dans les autres pays. La durée légale des droits d'auteur d'un livre varie d'un pays à l'autre. Nous ne sommes donc pas en mesure de répertorier les ouvrages dont l'utilisation est autorisée et ceux dont elle ne l'est pas. Ne croyez pas que le simple fait d'afficher un livre sur Google Recherche de Livres signifie que celui-ci peut être utilisé de quelque façon que ce soit dans le monde entier. La condamnation à laquelle vous vous exposeriez en cas de violation des droits d'auteur peut être sévère.

À propos du service Google Recherche de Livres

En favorisant la recherche et l'accès à un nombre croissant de livres disponibles dans de nombreuses langues, dont le français, Google souhaite contribuer à promouvoir la diversité culturelle grâce à Google Recherche de Livres. En effet, le Programme Google Recherche de Livres permet aux internautes de découvrir le patrimoine littéraire mondial, tout en aidant les auteurs et les éditeurs à élargir leur public. Vous pouvez effectuer des recherches en ligne dans le texte intégral de cet ouvrage à l'adresse `http://books.google.com`

P. COURMONT

PRÉCIS DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Collection Testut

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
J111 .C86 1908 STOR
Précis de pathologie générale.
24503313120

NOUVELLE BIBLIOTHÈQUE

DE

L'ÉTUDIANT EN MÉDECINE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION

DE

L. TESTUT

Professeur à la Faculté de médecine de Lyon.

PAR MM. LES PROFESSEURS ET AGRÉGÉS

ABADIE (de Bordeaux), ANCEL (de Lyon), ARNOZAN (de Bordeaux), AUGAGNEUR (de Lyon), BOISSON (de Lyon), BORDIER (de Lyon), BOULUD (de Lyon), BOURSIER (de Bordeaux), CADE (de Lyon), CARLE (de Lyon), J. CARLES (de Bordeaux), CASSAËT (de Bordeaux), CAVALIÉ (de Bordeaux), CAUSSE (de Lyon), COLLET (de Lyon), J. COURMONT (de Lyon), Paul COURMONT (de Lyon), DUBREUILH (de Bordeaux), FLORENCE (de Lyon), FORGUE (de Montpellier), GALLAVARDIN (de Lyon), GANGOLPHE (de Lyon), HÉDON (de Montpellier), HERRMANN (de Toulouse), HUGOUNENQ (de Lyon), L. IMBERT (de Marseille), JACOB (du Val-de-Grâce), JEANBRAU (de Montpellier), LAGRANGE (de Bordeaux), LANDE (de Bordeaux), LANGLOIS (de Paris), LANNOIS (de Lyon), LE DANTEC (de Bordeaux), LYONNET (de Lyon), MAYGRIER (de Paris), MONGOUR (de Bordeaux), A. MOREL (de Lyon), NOVÉ-JOSSERAND (de Lyon), PAPILLAULT (de Paris), PAVIOT (de Lyon), PIC (de Lyon), PIÉCHAUD (de Bordeaux), M. POLLOSSON (de Lyon), POUSSON (de Bordeaux), RÉGIS (de Bordeaux). TESTUT (de Lyon), THOINOT (de Paris), TOUBERT (de Paris), TOURNEUX (de Toulouse), VERDUN (de Lille), VIALLETON (de Montpellier), WEILL (de Lyon).

Cette bibliothèque est destinée avant tout, comme son nom l'indique, aux étudiants en médecine : elle renferme toutes les matières qui, au point de vue théorique et pratique, font l'objet de nos cinq examens de doctorat.

Les volumes sont publiés dans le format in-18 colombier (grand in-18), avec cartonnage toile et tranches de couleur. Ils comporteront de 400 à 1.000 pages et seront

illustrés de nombreuses figures en noir ou en couleurs.

Le prix des volumes variera de 6 à 12 francs.

La Nouvelle Bibliothèque de l'Étudiant en Médecine comprend actuellement (le nombre pourra en être augmenté dans la suite) soixante-trois volumes, qui se répartissent comme suit :

PREMIER ET DEUXIÈME EXAMENS

Précis d'Anatomie descriptive, par L. Testut, professeur d'anatomie à la Faculté de médecine de Lyon. 4e édit., 1 vol. de 820 pages. 8 fr.

Précis de Dissection (Guide de l'étudiant aux travaux pratique d'Anatomie), par P. Ancel, professeur agrégé et chef des travaux anatomiques à la Faculté de médecine de Lyon, 1 volume de 330 pages avec 71 figures dans le texte, dont 47 en couleurs . . . . 6 fr.

Précis d'Histologie, par F. Tourneux, professeur d'histologie à la Faculté de médecine de Toulouse, 1 volume de 1.000 pages avec 489 figures dont 87 en couleurs dans le texte. . . . . 12 fr.

Précis d'Embryologie, par F. Tourneux, professeur d'histologie à la Faculté de médecine de Toulouse, 1 volume de 450 pages, avec 156 figures dans le texte, dont 35 tirées en couleurs (*2e édition, sous presse*).

Précis de Technique histologique et embryologique (Guide de l'étudiant aux travaux pratiques d'histologie), par L. Vialleton, professeur d'histologie à la Faculté de médecine de Montpellier, 1 vol. de 440 p., avec 118 fig. dans le texte, dont 35 tirées en couleurs. 8 fr.

Précis de Physiologie, par E. Hédon, professeur de physiologie à la Faculté de médecine de Montpellier, 4e édition, 1 volume de 680 pages, avec 191 figures dans le texte. . . . . 8 fr.

Précis de Chimie physiologique et pathologique, par L. Hugounenq, professeur de chimie à la Faculté de médecine de Lyon, 2e édit. 1 volume de 612 pages, avec 111 figures dans le texte, dont 14 tirées en couleurs, et 6 planches chromolithographiques hors texte. 9 fr.

Précis de Technique chimique (Guide de l'étudiant aux laboratoires de chimie, de physiologie et de clinique), par A. Morel, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon. . . . . 1 vol.

Précis de Physique biologique, par H. Bordier, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon, 2e édit. 1 volume de 650 pages, avec 288 figures dans le texte, dont 20 tirées en couleurs, et une planche chromolithographique hors texte. . . . . 8 fr.

Précis de Manipulations de physique biologique (Guide de l'étudiant aux travaux pratiques de physique biologique), par H. Bordier, 1 volume de 325 pages. avec 82 figures dans le texte . . . . 5 fr.

TROISIÈME ET CINQUIÈME EXAMENS

Précis de Pathologie générale, par Paul Courmont, professeur-agrégé à la Faculté de médecine de Lyon, médecin des hôpitaux. 1 volume de 1100 pages, avec 121 figures dans le texte . . . . . 12 fr.

Precis de Pathologie interne, par F.-J. Collet, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon, médecin des hôpitaux, 5e édition, 2 volumes formant 1.700 pages, avec 202 figures dans le texte, dont 34 tirées en couleurs et 4 planches chromolithographiques hors texte. . . . . 16 fr.

Précis de Pathologie externe, par E. Forgue, professeur de clinique chirurgicale à la Faculté de médecine de Montpellier, 3e édition, 2 volumes formant plus de 2000 pages, avec 574 figures en noir et en couleurs dans le texte. . . . . 20 fr.

Précis de Pathologie chirurgicale générale, par X..... 1 vol.

Précis d'Anatomie topographique, par L. Testut, professeur d'anatomie à la Faculté de médecine de Lyon, et O. Jacob, médecin-major de l'Armee, professeur agrégé au Val-de-Grâce 1 vol. de 550 pages. 7 fr.

Précis de Pathologie exotique, par A. Le Dantec, professeur de pathologie exotique à la Faculté de médecine de Bordeaux, 2e édition entièrement revisée, 1 volume de 1.300 pages, avec 162 figures dont une partie en couleurs dans le texte. et 2 planches en chromolithographie hors texte. . . . . 12 fr.

Précis de Chirurgie d'armée, par J. Toubert, professeur agrégé au Val-de-Grâce, 1 volume de 550 pages, avec 234 graphiques ou figures dans le texte, dont 104 tirés en couleurs . . . . . 8 fr.

Précis des Opérations d'urgence, par M. Gangolphe, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon, chirurgien en chef de l'Hôtel-Dieu, 1 volume de 450 pages, avec 138 figures en noir et en couleurs dans le texte. . . . . 7 fr.

Précis de Médecine opératoire (Manuel de l'Amphithéâtre), par M. Pollosson, professeur de médecine opératoire à la Faculté de medecine de Lyon, 2e édition, 1 volume de 410 pages, avec 144 figures dans le texte . . . . . 6 fr.

Précis de Chirurgie opératoire, par T. Jeanbrau, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Montpellier. . . . . 1 vol.

Précis de Thérapeutique chirurgicale, par L. Imbert, professeur de clinique chirurgicale à la Faculté de médecine de Marseille. 1 volume de 950 pages avec 292 figures dans le texte . . 10 fr.

Précis d'Auscultation et de Percussion, par E. Cassart, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux, médecin des hôpitaux, 2e édition. 1 vol. de 800 pages avec 208 figures dont 104 en couleurs dans le texte. . . . . 10 fr.

Précis de Diagnostic médical et de Séméiologie, par Paviot, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon, avec figures dans le texte . . . . . 1 vol.

Précis d'Anatomie pathologique, par G. Herrmann, professeur à la Faculté de médecine de Toulouse . . . . . 1 vol.

Précis de Microscopie clinique, par X. . . . . 1 vol.

Précis de Bactériologie, par J. Courmont, professeur d'hygiène, à la Faculté de médecine de Lyon, médecin des hôpitaux, 3e édition. 1 volume de 1.000 pages, avec 396 figures en noir et en couleurs dans le texte . . . . . 10 fr.

Précis d'Hématologie et de Cytologie, par X.... . . . . 1 vol.

Précis de Médecine infantile, par E. Weill, professeur de clinique des maladies des enfants à la Faculté de médecine de Lyon, médecin des hôpitaux, 2e édition. 1 vol. de 964 pages avec 81 figures dans le texte et 8 planches en chromolithographie hors texte. 10 fr.

Précis de Chirurgie infantile, par T. Piéchaud, professeur de clinique des maladies des enfants à la Faculté de médecine de Bordeaux, chirurgien des hôpitaux, 1 volume de 850 pages, avec 224 figures originales dans le texte et 2 planches en chromolithographie hors texte . . . . . 9 fr.

Précis d'Orthopédie, par Nové-Josserand, professeur agregé à la Faculté de médecine de Lyon, chirurgien des hôpitaux 1 vol. de 600 pages avec 266 figures dans le texte et 8 planches en photogravure hors texte. . . . . 8 fr.

Précis des Maladies des vieillards, par A. Pic, professeur agrégé de la Faculté de médecine de Lyon, médecin des hôpitaux. 1 vol.

Précis de Dermatologie, par W. Dubreuilh, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux, médecin des hôpitaux, 2e édition, 1 volume de 525 pages, avec figures dans le texte. . . . . 7 fr.

Précis de Parasitologie humaine (parasites animaux et végétaux, bactéries exceptées), par P. Verdun, professeur de zoologie médicale et pharmaceutique à la Faculté de Médecine de Lille. 1 vol. de 750 pages, avec 310 fig. et 4 planches en couleurs hors texte . 8 fr.

Précis des Maladies vénériennes, par V. Augagneur, ancien professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques et M. Carle, chef de laboratoire de la clinique des maladies cutanées et syphilitiques de la Faculté de médecine de Lyon, 1 volume de 700 pages avec 57 figures dans le texte et 16 planches chromolithographiques hors texte. . . . . 10 fr.

Précis des Maladies des oreilles, du nez, du pharynx et du larynx, par R. LANNOIS, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon, médecin des hôpitaux (*sous presse*) . . . . . 2 vol.

Précis des Maladies du cœur et de l'aorte, par P. GALLAVARDIN, médecin des hôpitaux de Lyon (*sous presse*) . . . . . 1 vol.

Précis d'Ophtalmologie, par F. LAGRANGE, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux, chirurgien des hôpitaux, 3e édit. 1 vol. de 870 pages, avec 310 figures en noir et en couleurs dans le texte et 5 planches en couleurs hors texte . . . . . 10 fr.

Précis des maladies de la poitrine, par F.-J. COLLET, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon . . . . . 1 vol.

Précis des maladies de l'estomac et de l'intestin, par CADE, médecin des hôpitaux de Lyon. . . . . 1 vol.

Précis des Maladies du foie, par Ch. MONGOUR, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux. 1 volume de 636 pages avec 75 figures dans le texte. . . . . 8 fr.

Précis des Maladies des voies urinaires, par A. POUSSON, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux, chirurgien des hôpitaux, chargé du cours complémentaire des maladies des voies urinaires, 2e édition, 1 volume de 1.000 pages, avec 253 figures dans le texte dont 25 tirées en couleurs . . . . . 10 fr.

Précis des Maladies des reins, par Jacques CARLES, médecin des hôpitaux de Bordeaux. 1 volume de 660 pages, avec 93 figures et 4 planches en couleurs dans le texte. . . . . 8 fr.

Précis des Maladies du système nerveux, par ABADIE, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux. . . . . 2 vol.

Précis de Psychiatrie, par E. RÉGIS, professeur adjoint à l'Université de Bordeaux, Chargé du cours de clinique psychiatrique, 3e edition. 1 volume de 1.100 pages, avec 82 figures et 6 tracés dans le texte . . . . . 10 fr.

Précis d'Obstétrique, par CH. MAYGRIER, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, accoucheur de la Charité . 1 vol.

Précis de Gynécologie, par A. BOURSIER, professeur de clinique des maladies des femmes à la Faculté de médecine de Bordeaux, chirurgien des hôpitaux, 1 vol. de 1.050 pages, avec 286 figures dans le texte (2e *édition, sous presse*).

Précis des Maladies des Dents et de la Bouche, par CAVALIÉ, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux . 1 vol.

Précis d'Hydrologie médicale, par A. FLORENCE, professeur à la Faculté de médecine de Lyon . . . . . 1 vol.

Précis de Consultations médicales, par X. ARNOZAN, professeur de thérapeutique à la Faculté de médecine de Bordeaux, médecin des hôpitaux. . . . . 1 vol.

Précis de Consultations chirurgicales, par E. FORGUE, professeur de clinique chirurgicale à la Faculté de médecine de Montpellier . . . . . 1 vol.

Précis de Consultations gynécologiques, par X. . . . . 1 vol.

QUATRIÈME EXAMEN

Précis de Thérapeutique, par X. ARNOZAN, professeur de thérapeutique à la Faculté de médecine de Bordeaux, médecin des hôpitaux. 3e édit., 1 vol. formant 1.250 pages, avec figures dans le texte. 15 fr.

Précis de Thérapeutique clinique, par X... . . . . 1 vol.

Précis de l'Art de formuler, par B. LYONNET, médecin des hôpitaux de Lyon et B. BOULUD, pharmacien en chef de l'hôpital de l'Antiquaille, à Lyon. . . . . 1 vol.

Précis d'Hygiène publique et privée, par J.-P. LANGLOIS, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, 3e édition, 1 volume de 650 pages, avec 78 figures dans le texte. . . . . 8 fr.

Précis de Médecine légale, par L. LANDE, professeur agrégé et chef des travaux de médecine légale à la Faculté de médecine de Bordeaux, médecin expert des tribunaux . . . . . 1 vol.

Précis de Déontologie médicale, par L. THOINOT, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris . . . . . 1 vol.

Précis de Matière médicale, par CAUSSE, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon (*sous presse*) . . . . . 1 vol.

Précis d'Anthropologie, par G. PAPILLAULT, professeur à l'École d'anthropologie de Paris. . . . . 1 vol.

Précis de Législation et d'Administration militaires, par le docteur A. BOISSON, médecin major à l'Ecole du service de santé militaire à Lyon, 1 volume de 672 pages, avec 26 figures dans le texte et une planche chromolithographique hors texte. . . 8 fr.

Les volumes pour lesquels il n'y a pas d'indication de prix ne sont pas parus, mais sont en cours de rédaction ou d'impression (septembre 1907).

NOUVELLE BIBLIOTHÈQUE

DE

L'ÉTUDIANT EN MÉDECINE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DE

L. TESTUT

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon

PATHOLOGIE GÉNÉRALE

PRÉCIS

DE

PATHOLOGIE GÉNÉRALE

PAR

PAUL COURMONT

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon.
Chef des travaux de médecine expérimentale,
Médecin des Hôpitaux.

Avec 121 figures dans le texte.

PARIS
OCTAVE DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1908

Tous droits réservés.

111
186
108

PRÉFACE

Nous n'avons pas voulu écrire ici un livre de Séméiologie générale ; il eut fait d'ailleurs double emploi avec le *Précis de diagnostic* de M. Paviot dans la même collection. Nous avons pensé devoir faire un livre de Pathologie générale au vrai sens du mot, c'est-à-dire envisageant surtout les *causes*, les *lésions*, les *processus pathogéniques*, les *troubles fonctionnels généraux* et l'*évolution* des maladies.

De là nos quatre parties :

1° *Étiologie et pathogénie générales ;*

2° *Anatomie pathologique générale;*

3° *Physiologie pathologique générale ;*

4° *Évolution des maladies.*

Disciples de la méthode expérimentale, nous n'avons pas oublié que c'est la Médecine et la Physiologie expérimentales qui sont venues compléter, éclairer, vivifier les données de l'Observation clinique et de l'Anatomie pathologique, et asseoir sur des bases inébranlables la pathologie générale.

Aussi avons-nous fait la plus large place à la médecine expérimentale et à la physiologie pathologique.

Pendant longtemps, la médecine est demeurée trop

44780

anatomique, trop organicienne, et pas assez physiologique ; les classifications s'en ressentent, et même, dans certains livres élémentaires de pathologie générale, on voit souvent l'étude des troubles de la santé groupés autour des organes, au lieu d'être ordonnés par rapport aux fonctions générales qui peuvent être régies par plusieurs organes ou se passer dans l'ensemble de l'organisme.

C'est ainsi que l'on rattache souvent à un organe des troubles qui n'en dépendent que pour une faible partie ; et l'on traite, par exemple, les glycosuries, la phosphaturie, l'azoturie au chapitre « Maladies du rein », alors qu'il s'agit de processus essentiellement généraux, souvent complètement indépendants du rein, et qui doivent être étudiés surtout en eux-mêmes.

Après avoir habitué l'étudiant à penser *anatomiquement* dès le début de ses études, on devrait le forcer à penser *physiologiquement*, par le cadre et le plan même des ouvrages de pathologie générale. Nous avons tâché de le faire dans ce précis.

C'est ainsi que notre troisième partie concerne surtout : les *troubles de la nutrition* et les *auto-intoxications*, dont notre maître M. Bouchard a poussé si loin l'étude ; et les *réactions des organes* contre les deux grandes classes de causes morbides, *intoxications* et *infections*.

Lorsque cela a été possible, nous avons ordonné ces notions par rapport au point de vue *chimique*. Parmi les troubles de la nutrition nous avons tâché de faire ressortir, dans des chapitres spéciaux, ceux qui concernent l'utilisation des *substances chimiques* fondamentales pour la nutrition : albumine, sucre, graisse, phosphore, chlorure de sodium..., prenant comme point de départ la *chimie*

biologique pour aboutir à la *chimie pathologique*, autant du moins qu'elles ont servi à une connaissance plus profonde des troubles morbides. On trouvera ainsi l'étude d'un grand nombre de maladies ou de processus généraux liée à celle de la substance chimique dont l'utilisation est viciée.

Nous avons pensé devoir faire ainsi pour plus de clarté et pour forcer, par notre plan lui-même, l'élève à penser à la fois physiologiquement et *chimiquement*.

Mais cette classification n'est possible actuellement que pour un certain nombre de processus généraux, pour lesquels la chimie de la nutrition est suffisamment avancée. Pour d'autres c'est le point de vue étiologique ou anatomo-pathologique qui domine. Aussi avons-nous traité, par exemple, la physiologie pathologique des troubles causés par les agents physiques avec l'étiologie (1re partie); et, inversement, nous avons réservé l'étiologie de l'inflammation, de la suppuration, des tumeurs, etc. pour la joindre à l'anatomie pathologique de ces processus (2e partie).

Enfin nous n'avons pas eu le souci d'être absolument complet. Le champ de la pathologie générale est tellement étendu qu'un précis ne pourrait en embrasser tous les points qu'à la condition d'être superficiel et peu explicatif. Or le but d'un précis de pathologie générale est non pas de donner « des clartés de tout », mais de faire réfléchir l'étudiant en illuminant d'une pleine lumière les questions les plus importantes et les plus générales.

Il vaut mieux savoir le tout de quelque chose que quelque chose de tout. Il vaut mieux que l'étudiant réfléchisse aux problèmes primordiaux et tâche de les solu-

tionner après une discussion approfondie et sérieuse, que de tout effleurer hâtivement.

Selon le mot d'un de nos maîtres, une pathologie *générale* ne doit pas être une pathologie *universelle;* un précis ne doit pas être un dictionnaire. Nous supporterons sans remords le reproche de n'avoir pas été universels; nous ne l'aurions été qu'au détriment des idées générales dont la discussion nous a demandé toutes les pages de ce livre.

P. Courmont.

Lyon, le 1er juillet 1907.

PRÉCIS

DE

PATHOLOGIE GÉNÉRALE

INTRODUCTION

Pour aborder avec fruit l'étude générale de la médecine, il faut tenir compte de quelques données importantes que nous allons résumer.

1° Pathologie spéciale et pathologie générale. — La pathologie considérée dans son ensemble se divise en deux grandes parties : la pathologie spéciale et la pathologie générale.

La *pathologie spéciale* étudie successivement les différentes maladies d'une façon *analytique* (pathologie interne ou médicale, externe ou chirurgicale).

La *pathologie générale* est la science *synthétique* des maladies ; elle étudie dans leur ensemble, pour toutes les maladies, et non spécialement pour telle ou telle d'entre elles, les causes, les lésions, les symptômes, les troubles et processus morbides, et tâche d'en établir les *lois générales*.

La *pathologie spéciale* vise à *créer des cadres*, la *pathologie générale s'efforce de les détruire ; l'une semble simplifier en différenciant* les types cliniques, l'*autre simplifie réellement en unifiant*, en rapprochant ces mêmes types, en *cherchant les analogies* et non les différences ; en montrant comment se relient les anneaux de la chaîne morbide, par quelles *transitions insensibles* se succèdent les phénomènes pathologiques en apparence les plus

éloignées, et *comment ils se rattachent aux phénomènes normaux.*

On peut considérer dans la pathologie générale : l'étiologie, la pathogénie, l'anatomie pathologique, la symptomatologie et la physiologie pathologique générales.

La symptomatologie ou séméiologie générale se confond avec le diagnostic général, l'un étant l'application de l'autre ; nous n'avons à traiter ici ni l'un ni l'autre, car ils font l'objet du *Précis de Diagnostic* de M. Paviot, dans cette même collection.

D'ailleurs la véritable pathologie générale, c'est la « *science des causes* » des maladies ; elle conduit à la philosophie de la médecine et se confond souvent avec elle. On doit dire de la pathologie générale ce que M. Bouchard a dit de la thérapeutique : « *elle sera pathogénique ou ne sera pas* ».

C'est pourquoi dans le plan que nous avons suivi, *nous avons donné la première place à la pathogénie et à la physiologie pathologique générales.*

Les tendances utilitaristes actuelles des jeunes générations médicales, ennemies des idées générales, les pousse à méconnaître que la pathologie générale est, non seulement utile, mais indispensable. On dit : « le médecin actuel n'a déjà que trop de matières diverses à apprendre, de *spécialités* à étudier, pour aller encore s'encombrer de données générales sans applications pratiques ; il vaut mieux savoir les symptômes d'une maladie que ses causes éloignées, il vaut mieux connaître les *fièvres* que la pathogénie de *la fièvre*, etc. »

Ce sont là autant de sophismes. Un médecin sera toujours incomplet s'il ignore la pathologie générale, alors même qu'il connaîtra toutes les branches spéciales de la pathologie. Et c'est précisément parce que le champ de la médecine pratique est trop vaste pour être parcouru dans tous ses détails par un même homme, qu'il faut savoir l'embrasser dans son ensemble d'un seul coup d'œil ; c'est précisément parce que les notions médicales sont actuellement trop nombreuses qu'il faut les synthétiser en données générales dont l'application favorisera l'étude des faits particuliers. La valeur du médecin tiendra non seulement à ses connaissances spéciales et pratiques, mais aussi, *pour* une très grande part, à sa science générale de la médecine :

le médecin digne de ce nom doit avoir des *idées générales*; ne pouvant être universellement compétent sur toutes les branches de la médecine, il doit cependant posséder comme principe directeur pour les cas particuliers la science des lois générales. Un médecin du temps de GALLIEN pouvait posséder tout ce que l'on savait de médecine à ce moment; un médecin de nos jours ne peut plus tout savoir, mais il doit avoir des idées générales sur tout.

Et ceci sera de plus en plus important, précisément à mesure que la médecine progressera ; car, d'une part le nombre des notions spéciales et des faits particuliers augmente au point de ne pouvoir être retenus par un même cerveau, et d'autre part les notions générales et les lois qui président aux processus morbides deviendront à la fois de plus en plus précises, de plus en plus générales, et d'autant plus simples à retenir.

Le fait isolé, le symptôme local, la maladie spéciale n'ont que la valeur du point précis qu'ils concernent ; au contraire, les données générales, les idées directrices valent pour tous les cas particuliers auxquels elles s'appliquent et qu'elles servent à éclairer. C'est là ce qui fait l'importance non seulement théorique mais essentiellement pratique de la pathologie générale

Sans doute, la connaissance des faits précis, des cas particuliers, des maladies spéciales, est à la base des études médicales, car toute science est d'*abord analytique* ; mais toute science aussi doit *arriver à la synthèse*. Ce livre s'adresse aux étudiants et aux praticiens déjà richement pourvus des notions enseignées par la pathologie spéciale ou analytique ; il doit leur fournir au cours de leurs études et de leur carrière, parfois trop appliquées et trop étroitement utilitaires, les éléments essentiels de la pathologie synthétique, pour leur donner l'occasion de réfléchir et de résoudre les problèmes généraux posés par les notions particulières acquises peu à peu.

2° **Les phénomènes morbides**, maladies et affections — Il faudrait définir ce que c'est que *la maladie*, et par conséquent ce qu'est *la santé* et *la vie*.

Les interminables discussions philosophiques qui ont partagé les médecins et les philosophes depuis des siècles nous entraîneraient hors des limites de ce précis.

La *santé* est l'état de fonctionnement normal de notre organisme.

La *maladie* est essentiellement constituée par les *troubles de fonctionnement* de ce même organisme ; ces troubles sont d'ordinaire sous la dépendance d'une altération, d'une *modification anatomique* des organes : ces lésions et ces troubles fonctionnels se produisent eux-mêmes sous l'influence de *causes* dites morbifiques. Etant donnée une de ces causes, l'*organisme réagit*, et précisément ce sont ces *réactions* qui constituent la plus grande partie de la maladie.

Ainsi, pour prendre un exemple très simple, supposons un marcheur exposé à un soleil ardent et prenant un coup de chaleur; les rayons solaires sont la cause morbifique, cependant ils ne produisent par eux-mêmes qu'une élévation de la température ambiante et une irritation spéciale de la peau; mais ce sont surtout les réactions de l'organisme (cutanées, nerveuses. thermiques, etc.) qui amèneront l'érythème local, les phénomènes comateux ou convulsifs, l'hyperthermie, etc., en un mot les phénomènes morbides qui constituent la maladie dite coup de chaleur. La meilleure preuve en est que tous ces symptômes continuent d'évoluer ou même débutent après la cessation de la cause. Ceci est tout aussi vrai si nous prenons d'autres exemples tels que l'action d'un toxique, d'un microbe, etc...

Ce sont donc surtout les réactions de l'organisme qui constituent la maladie.

Nous résumerons ceci par la définition de M. Bouchard qui comprend l'action directe des causes et les réactions morbides : *La maladie est l'ensemble des phénomènes qui se produisent dans un organisme subissant l'action d'une cause morbifique et réagissant contre elle.*

On a l'habitude de distinguer « *maladie* » et « *affection* ».

Les réactions (troubles fonctionnels et altérations anatomiques) peuvent succéder immédiatement ou du moins directement à la cause morbide, comme dans l'exemple précédent :

nous avons alors un type de maladie au sens propre du mot.

A ce point de vue on définit la maladie : *l'ensemble des troubles de la santé, considérés dans leur rapport avec la cause essentielle, directe.* Ainsi un coup de soleil, une fièvre typhoïde, une cirrhose alcoolique, etc., constituent des maladies ; c'est la cause initiale qui fait l'unité de la maladie ; cette cause est, dans les exemples précédents, le soleil, le bacille de la fièvre typhoïde, l'alcool...

Mais il est toute une série de troubles de la santé qui sont en rapport direct par exemple avec une lésion anatomique alors que la cause première est déjà très éloignée dans le temps ; ce sont les *affections.* Les *affections sont donc les troubles de la santé en rapport avec la lésion, avec l'organe dont la fonction est troublée, et considérés indépendamment de la cause première.* Ainsi, une endocardite chronique, une cirrhose du foie seront des affections du cœur, du foie, causées elles-mêmes par des maladies qui ont pu être la fièvre typhoïde dans le premier cas, l'alcoolisme dans le second.

Malgré cela on confond souvent, dans le langage courant, maladie et affection. On dit « maladie du cœur ou du poumon » alors qu'on devrait dire « affection de ces organes », ou comme le demande M. Landouzy, par une terminologie plus exacte : *cardiopathie, pneumopathie...*

Sans doute, la multiplicité des causes et la difficulté de les déceler met parfois dans l'embarras pour faire cette distinction ; elle est cependant fort importante, car la connaissance exacte des causes est la condition indispensable de tout progres réel. Les affections organiques ne sont souvent que de simples cicatrices ; la cause première en est lointaine, souvent ignorée ou méconnue. Voilà pourquoi la médecine est restée longtemps trop organicienne, ne s'occupant que des lésions immédiatement constatables et oubliant souvent de remonter aux causes réelles et premières ; envisageant surtout les affections et négligeant les maladies.

2 Succession des processus pathogéniques. — Nous étu-

dierons dans notre première partie les causes des maladies en général.

Ces causes produisent des effets morbides primitifs et secondaires qui se succèdent et s'enchaînent.

M. Bouchard distingue d'abord les *dystrophies élémentaires primitives autonomes*; ce sont les altérations et les troubles causés directement et primitivement par les agents pathogènes au point de leur application. Ce sont par exemple les effets locaux et immédiats d'un traumatisme, d'un caustique, d'un agent physique, chaleur ou froid.

Mais ces dystrophies primitives ne restent presque jamais sans amener des réactions des parties de l'organisme qui sont en corrélation avec les parties primitivement altérées (corrélations par contact, ou nerveuses, ou circulatoires, ou par association fonctionnelle) ; M. Bouchard appelle ces réactions morbides secondaires : *processus pathogéniques de second ordre*. Ceux-ci peuvent d'ailleurs engendrer des processus de troisième ordre, etc...

Ainsi, un toxique tel que la cantharidine d'un vésicatoire produit des dystrophies élémentaires primitives qui pourront être : localement, le processus vésicant avec les phénomènes cellulaires qui caractérisent la révulsion, avec douleur, etc., et à distance, une néphrite aiguë par irritation du rein par le toxique. Secondairement, la douleur locale peut déterminer une syncope, une crise d'hystérie, et la néphrite peut se manifester par les accidents cérébraux de l'urémie nerveuse, etc. ; ce sont là des processus pathogéniques de second ordre.

De même, le bacille d'Eberth détermine les lésions intestinales de la fièvre typhoïde : dystrophie élémentaire primitive ; cette fièvre typhoïde peut déterminer une myocardite chronique tardive qui ne se manifestera que de longues années après : processus pathogénique de second ordre; cette myocardite entraînera de l'asystolie, de la congestion du foie, de l'albuminurie : processus pathogéniques de troisième ordre.

Et ainsi de suite, les anneaux de la chaîne morbide se succèdent si bien que leur enchaînement peut échapper à l'observateur peu averti ; comme nous le disions plus haut, l'*affection*

est alors considérée en elle-même, alors qu'il y a le plus grand intérêt à la rapporter à sa cause première et à suivre la *maladie* depuis son début jusqu'aux derniers anneaux de la chaîne.

Les réactions morbides des organes entre eux sont à la base même de la pathologie, et le retentissement des maladies du poumon sur le cœur, de celles du rein et de l'intestin sur le foie et réciproquement, de celles du système nerveux sur tous les organes, etc... constituent des processus pathogéniques successifs de la plus haute importance.

3° **Nature des causes morbides**. — Il ne faut pas se faire des causes morbides l'idée erronée qu'elles sont tout à fait spéciales et bien distinctes de celles qui ne produisent que des effets physiologiques.

a. *Contigence des causes morbides*. — La cause même ordinaire d'une maladie n'est pas forcément morbifique. Un poison pour telle espece animale ne le sera pas pour telle autre : la belladone, poison pour l'homme, sera mangée impunément à forte dose par le lapin ; le plus terrible des venins, celui du cobra ou serpent à lunettes, sera mortel pour de gros animaux tels que le bœuf ou l'homme et restera sans effet sur de petits sujets tels que la mangouste ou le hérisson. Enfin, comme a dit M. Bouchard, une maladie infectieuse ne résulte pas de la rencontre fortuite d'un microbe et d'un organisme ; il faut que cet organisme soit réceptif et que ce microbe soit virulent ; le streptocoque si virulent pour l'homme, le lapin, la souris sera sans effet pour le cobaye ; le charbon, fléau des troupeaux de nos pays, ne donne pas la maladie aux moutons d'Algérie.

b. *Analogie ou identité des causes morbifiques avec celles des effets physiologiques*. — La plupart des agents morbides ne diffèrent pas des agents produisant sur l'organisme des effets normaux ou physiologiques.

Tous les agents physiques (chaleur, froid, lumière, électricité, pression, etc.) produisent alternativement des effets normaux ou pathologiques. Le soleil et la chaleur sont des agents de force et de vie, mais seulement dans certaines limites au delà desquelles ils deviennent des agents morbifiques, produisent coup

de soleil, coup de chaleur, brûlure, etc. C'est une *question d'intensité et d'application.*

Les poisons ne sont toxiques qu'à certaines doses proportionnelles à la résistance du sujet ; à très faible dose ils sont presque tous des excitants utiles ou des médicaments.

Réciproquement, il n'est pour ainsi dire pas de substance utile, il n'est pas d'aliment qui ne puisse devenir poison : l'albumine, aliment indispensable à la vie, les peptones qui en dérivent sont des poisons si elles ne sont pas modifiées par le tube digestif et si on les injecte directement dans le sang. Les œufs peuvent empoisonner certains sujets présentant une idiosyncrasie spéciale. Nous le verrons au chapitre des intoxications (1re partie) : tout est poison et rien n'est poison; c'est une question de dose et de sujet.

c. *Indifférence relative des causes.* — Il ne faudrait pas croire non plus que les causes morbides telles que nous les envisageons produisent toujours les mêmes effets, ni surtout que tel processus morbide soit toujours engendré par une cause unique.

L'inflammation, par exemple, n'est pas seulement causée par les microbes de l'inflammation, comme on a parfois tendance à le croire; elle peut être produite par des agents physiques tels que la chaleur, ou chimiques tels que l'huile de croton; de même la suppuration est formée aussi bien par le nitrate d'argent que par le staphylocoque pyogène.

Réciproquement, un même agent peut produire des effets variables ; la chaleur fera depuis l'érythème jusqu'à la carbonisation complète; un microbe tel que le streptocoque déterminera tantôt une septicémie sans localisation, tantôt un érysipèle, tantôt un phlegmon suppuré, etc.

d. *Différence entre les agents animés et inanimés.* — A ces derniers points de vue il faut faire une grande différence entre les agents animés et inanimés.

Pour ces derniers (agents physiques et chimiques) il n'y a lieu de considérer (*pour un sujet et un mode d'application donné*) que la question de dose ou d'intensité. Un agent physique, ou un poison agiront proportionnellement à la dose dans ces conditions données.

Il n'en est pas de même pour les agents animés; pour ceux-ci il faut tenir compte de propriétés contingentes qui résultent de ce facteur mystérieux encore que nous appelons la vie.

Dans les conditions où nous les observons, les agents morbifiques animés, et notamment les microbes, ont une propriété essentiellement variable, contingente, allant du plus au moins avec toutes les variations possibles, et qui est la *virulence*, laquelle se confond en somme avec le pouvoir pathogène. Un même microbe peut être pourvu ou privé de virulence; dans le premier cas il est dit « pathogène », dans le second il est dit « saprophyte ». Même lorsqu'il est pathogène sa virulence peut varier dans ses modalités et son intensité; nous l'avons signalé plus haut pour le streptocoque; nous examinerons ces questions en détail dans notre première partie.

C'est que le microbe est une cellule *vivante*, et que, pour le moment du moins, les conditions déterminantes essentielles des variations de la vie nous échappant, nous ne pouvons qu'analyser ces variations et nous contenter de les enregistrer.

e. *Importance des trois facteurs : dose ou intensité, mode d'application, sujet.* — En somme, en dehors des agents animés pour lesquels il faut envisager la question de virulence, l'action des causes morbifiques dépend de trois facteurs essentiels, la dose ou l'intensité, le mode d'application, le sujet et ses réactions variables.

Nous avons parlé du premier de ces facteurs. Quant au mode d'application de l'agent morbide, son importance est de toute évidence : un poison n'aura pas la même action s'il est injecté sous la peau, dans le sang, ou absorbé par les voies digestives ; le streptocoque inoculé dans le sang du lapin déterminera une septicémie mortelle, et sous la peau de l'oreille un érysipèle curable.

La question du sujet est capitale; *la maladie résulte du rapport entre l'action de la cause morbifique et la réaction du sujet ;* c'est dire que l'état variable du sujet est d'importance égale sinon supérieure à la modalité de la cause. Le seul exemple de l'innocuité pour les sujets immunisés, c'est-à-dire refractaires, des poisons les plus violents tels que les venins, ou des germes infectieux les plus pathogènes, montre bien

que la maladie résulte avant tout des réactions de l'organisme.

Les deux facteurs à considérer dans tout processus morbide sont donc, en dernière analyse, la cause et le sujet.

4° Nature des phénomènes pathologiques, santé et maladie. — On a souvent cette conception erronée des phénomènes morbides qu'ils sont d'une essence particulière, d'une nature spéciale et bien différente de celle des phénomènes physiologiques; on trace une démarcation bien tranchée entre la santé et la maladie. Les anciens considéraient les maladies comme des entités greffées sur l'organisme. C'est une erreur.

Nous avons déjà vu que les mêmes causes peuvent produire des effets soit normaux, soit pathologiques; de même, les réactions organiques, qui produisent les maladies ne sont pas d'une nature différente que celles qui assurent le fonctionnement normal de l'organisme et entretiennent la santé.

Il y a toutes les transitions possibles entre la santé et la maladie, et leurs frontières ne sont pas délimitées; on peut même dire que la santé parfaite n'existe pas.

La vie ne s'entretient que par un ensemble d'actions extérieures et de réactions organiques, dont la résultante est une série d'oscillations autour d'une normale hypothétique. Habituellement ces oscillations se maintiennent *dans de certaines limites* et nous appelons cet état « la santé »; il y a tendance vers une sorte d'équilibre instable qui n'est jamais atteint, puisque la vie suppose le mouvement, mais qui est comme la ligne normale dont ne doivent pas trop s'écarter les oscillations physiologiques. Mais les limites de celles-ci sont très variables et souvent l'on ne peut dire s'il s'agit de réactions normales ou pathologiques. Ainsi la température rectale de l'adulte varie ordinairement entre + 36°,6 et + 37°,5. Si pour une cause quelconque (marche forcée, excitation nerveuse exagérée) ces variations augmentent de quelques dixièmes de degré, nous osons à peine parler de phénomène pathologique; mais si, sous l'influence d'une infection, d'une intoxication, la température s'élève beaucoup au-dessus ou s'abaisse beaucoup au-des-

sous de la normale, nous dirons qu'il y a hyper ou hypothermie pathologique.

Ce qui différencie entre elles les réactions normales et les réactions morbides ce n'est donc pas tant leur nature, mais bien l'intensité de ces réactions.

Broussais le premier est venu dire que la médecine devait être physiologique.

C'est ce qu'ont affirmé avec autorité les grands biologistes du siecle dernier.

Claude Bernard a dit : « C'est par l'activité normale des éléments organiques que la vie se manifeste à l'état de santé ; c'est par la manifestation anormale des mêmes éléments que se caractérisent les maladies. » De même, pour Littré et Ch. Robin, le sort de la pathologie est étroitement lié à celui de la biologie.

« On ne voit naître aucune entité morbide ; on observe seulement sous l'influence des causes diverses des modifications dans les phénomènes naturels, plus ou moins reconnaissables dans tous les état pathologiques, de telle sorte que ceux-ci doivent toujours être ramenés à une *déviation passagère ou permanente des phénomènes biologiques normaux* (Tripier).

5° Importance de la physiologie pathologique. — D'après tout ce que nous venons de dire, c'est la physiologie qui doit éclairer la pathologie ; la partie la plus importante de la pathologie générale, celle qui explique tout, c'est donc la *physiologie pathologique*.

Il n'est pas douteux que le plan des pathologies générales de l'avenir sera physiologique ; ce qui importe le plus en définitive c'est la déviation des *fonctions*, c'est la façon dont l'organisme réagit anormalement sous l'influence d'une cause donnée.

La physiologie pathologique est cependant la partie la moins développée (lorsqu'elle n'est pas complètement omise) dans les Précis de pathologie générale à l'usage des étudiants ; soit qu'on ait craint de donner à ceux-ci des vues trop générales et qui paraissent, à tort, trop éloignées de la pratique, soit plutôt que

la synthèse physiologique des troubles morbides n'ait pas jusqu'ici paru suffisamment avancée.

Nous avons pourtant jugé cette partie la plus opportune à développer, comme étant la plus propre à mûrir les idées générales que nous croyons indispensables au médecin, et la plus féconde en déductions pratiques pour la thérapeutique des maladies.

PREMIÈRE PARTIE

LES CAUSES DES MALADIES
ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE GÉNÉRALES

Il est superflu d'insister sur l'importance de la connaissance des causes en pathologie générale. L'*étiologie* est à la base de la *pathogénie* et celle-ci à la base de la pathologie générale tout entière. On peut appliquer à cette dernière ce que disait M. Bouchard de la thérapeutique : elle sera pathogénique ou ne sera pas.

Il est impossible d'ailleurs de séparer l'étiologie de la pathogénie, bien que la première envisage les causes en elles-mêmes et la seconde le mode d'action des causes morbides sur l'organisme. Aussi avons-nous réuni dans cette partie l'étiologie et la pathogénie générales.

La pathogénie d'une maladie résulte essentiellement de deux facteurs : la cause morbide et la réaction de l'organisme. Nous n'aborderons dans cette partie, à l'occasion de chaque cause, que la pathogénie liée au mode d'action spécial de cette cause ; les réactions de l'organisme seront étudiées dans les deux parties suivantes. Sans doute il est un peu arbitraire de séparer la cause de l'effet, l'action de la réaction, mais, outre que c'est l'usage, cette division est nécessitée par la clarté de l'exposition des faits.

On divise les causes générales des maladies en causes *efficientes*, *adjuvantes* et *prédisposantes*.

Supposons un jeune soldat surmené, exposé au froid, issu d'ailleurs de parents phtisiques ou alcooliques : il contracte, à

l'occasion d'un refroidissement, une pleurésie *a frigore* de nature tuberculeuse. La cause *efficiente*, nécessaire, est ici le bacille de Koch que l'on retrouvera facilement dans son épanchement pleural et dans les tubercules pleuraux ; la cause *adjuvante* est le froid ; la cause *prédisposante* est l'hérédité (prédisposition aux maladies et à la tuberculose en particulier par l'alcoolisme, la phtisie des parents).

Le rôle de chacune de ces causes est important. Le manque d'esprit critique a souvent fait nier la valeur d'une catégorie de causes morbides. Autrefois on prenait pour causes efficientes les causes adjuvantes ; par exemple dans le cas ci-dessus, on attribuait tout le processus morbide au froid (pleurésie *a frigore*) parce que l'on ignorait les causes microbiennes des maladies, et en particulier, la nature tuberculeuse de la plupart des pleurésies *a frigore*, la présence des tubercules et des bacilles dans la séreuse. Réciproquement, dans l'enthousiasme des premières découvertes bactériologiques, on tombait, il y a quelques années, dans un excès contraire. On ne voyait dans les maladies infectieuses, que la cause efficiente, le microbe, et l'on méconnaissait le rôle capital des causes adjuvantes ou prédisposantes. On pensait que le germe infectieux était tout, et que son introduction dans l'organisme suffisait à faire éclore la maladie. On s'est aperçu depuis lors que nous sommes environnés et même couverts d'agents pathogènes sans contracter pour cela toutes les maladies qu'ils occasionnent. Bien plus, on a vu, ces dernières années que nous pouvions, à l'état sain, porter en nous-mêmes (muqueuses, tube digestif) les bacilles les plus spécifiques (ceux de la fièvre typhoïde, de la tuberculose) sans être atteints pour cela de la maladie spécifique. On s'est donc rendu compte que les cas sont rares où le germe suffit à faire éclore la maladie ; que notre organisme est pourvu d'efficaces moyens de défense, qu'il peut même être ou devenir absolument réfractaire à une maladie infectieuse ou une intoxication (immunité) et qu'il fallait le plus souvent des causes secondes pour préparer l'organisme à recevoir l'infection, pour vaincre les moyens de défense ou l'état d'immunité. En un mot, on a vu, selon la comparaison classique du champ à ensemencer, qu'il y avait la question de

graine et la question de *terrain*; que les graines morbides ensemençaient en vain le terrain organique si celui-ci n'était pas préparé et labouré par l'hérédité morbide, par le froid, le surmenage, la misère physiologique, les intoxications, etc. (causes adjuvantes et prédisposantes).

On doit mettre au même plan d'importance générale la graine et le terrain. Ce serait un sophisme de ne plus vouloir dès lors considérer que le terrain, sous prétexte que les causes ne peuvent être évitées. On a dit, notamment à propos des maladies infectieuses, de la tuberculose par exemple : il est illusoire de vouloir éviter l'ensemencement, d'essayer d'écarter la graine, car celle-ci est partout, nous en sommes environnés et ne pouvons nous en préserver; occupons-nous seulement de fortifier l'organisme, de le rendre inapte à la culture du bacille.

C'est là un sophisme dangereux car il mène à la négation de toute prophylaxie : or il est bien évident que si la graine est très répandue, le terrain est toujours labouré et préparé par quelque cause adjuvante à un moment de l'existence et que la quantité de la graine, l'abondance de l'ensemencement est de première importance. Ensemencez tous les jours et abondamment un terrain, quelque stérile qu'il soit, il se trouvera un moment où quelque fissure favorable ou quelque circonstance impossible à éviter permettra à la graine de pénétrer et de germer. La recherche du terrain absolument stérile est aussi illusoire que celle de la suppression totale de la graine, de la cause morbide.

L'esprit vraiment scientifique tient compte de tous les facteurs.

Ce que nous venons de dire s'applique surtout sans doute aux maladies infectieuses mais aussi aux intoxications, aux névroses, à la plupart des maladies nerveuses, en prenant le mot « graine » dans le sens large de cause.

Comme la plupart des causes peuvent tantôt être efficientes et agir par elles seules, tantôt agir sur les autres causes morbides et passer au simple rang de causes adjuvantes, nous ne pouvons diviser leur étude d'après cette classification.

Nous étudierons donc, plus simplement :

1° Les *causes intrinsèques prédisposantes* tenant au sujet;

2° Les *causes extrinsèques*, tantôt prédisposantes et le plus souvent efficientes ; celles-ci se subdiviseront, à leur tour, en trois groupes : 1° les *agents mécaniques* et les *agents physiques* ; 2° les *agents toxiques* ; 3° les *agents animés*.

SECTION I

LES CAUSES INTRINSÈQUES, LE SUJET

Les causes intrinsèques tenant au sujet sont surtout prédisposantes.

L'état et les qualités organiques du sujet interviennent pour accepter, repousser, modifier les agents morbides, et si ces agents réussissent à déterminer la maladie, les conditions générales de l'organisme récepteur donnent à celle-ci son caractère individuel.

Les causes intrinsèques peuvent tenir à l'*état du sujet* considéré en lui-même, ou à l'*hérédité*. Après l'hérédité nous étudierons une question qui lui est intimement liée et pour laquelle on ne saurait d'ailleurs séparer l'étude de la cause de celle des effets : la *tératologie* ou pathologie de l'embryon.

CHAPITRE PREMIER

CAUSES TENANT A L'ÉTAT DU SUJET

A part l'hérédité, ces causes peuvent se grouper autour des conditions suivantes : l'*âge*, le *sexe*, la *prédisposition morbide* et l'*immunité*, la *fatigue et le surmenage*. Nous les étudierons ici, sauf l'immunité qu'il est plus logique d'étudier avec les maladies infectieuses et les réactions pathologiques qui la déterminent (voir 3e partie).

ARTICLE PREMIER

AGE ET SEXE

Les conditions et l'évolution des maladies ne sont pas les mêmes selon les sexes et aux différents âges de la vie. Un enfant,

D'autre part, l'enfant portant à sa bouche et avalant souvent toutes sortes de matières souillées, l'infection par la voie digestive est la plus fréquente. Enfin la nourriture exclusive de l'enfant par le lait et souvent par du lait d'origine animale, impur ou souillé de germes pathogènes, détermine une série d'infections digestives tout à fait propres à l'enfance. Les diarrhées, le choléra infantile sont la cause la plus fréquente de la mortalité des nourrissons ; d'autre part on a tendance à l'heure actuelle avec l'école de Behring et celle de Calmette à faire jouer un rôle d'une extrême importance à la contagion de la tuberculose par les voies digestives de l'enfant. Les bacilles d'origine humaine et surtout bovine détermineraient chez l'enfant soit une tuberculose intestinale, soit une tuberculose ganglionnaire abdominale, soit enfin une tuberculose des ganglions trachéo-bronchiques et même du poumon. Ces lésions peuvent évoluer rapidement ; mais très souvent elles demeureraient latentes, le bacille sommeillerait pendant des années au niveau des ganglions abdominaux ou trachéo-bronchiques et de là partiraient les infections secondaires telles que la méningite tuberculeuse de l'enfant, fait clinique hors de conteste, ou bien la tuberculose viscérale et surtout pulmonaire de l'adolescent et de l'adulte. Pour Behring la plupart des tuberculoses humaines reconnaîtrait une origine infantile par ce mécanisme. Calmette tout en admettant les faits précédents a montré que l'adulte peut se contaminer aussi par la voie intestinale, ce que nie Behring. Pour Calmette et ses élèves les ganglions mésentériques de l'enfant réagissent par suite de leur structure avec une bien plus grande activité et localisent le processus tuberculeux bien plus souvent que chez l'adulte ; chez celui-ci au contraire l'infection franchirait plus facilement les étapes ganglionnaires de l'abdomen et se dirigerait tout droit vers le poumon.

e. *Ganglions.* — En effet, les ganglions de l'enfant, comme l'avaient fait remarquer Bezançon et Labbé ont une structure différente de celle qu'ils ont chez l'adulte. Calmette a de nouveau précisé ce fait. La capsule et le tissu réticulé sont plus effacés chez l'enfant au profit d'un plus grand nombre de cellules lymphatiques qui bourrent le ganglion et arrêtent plus facilement les

microbes au profit aussi des centres germinatifs producteurs de globules et qui sont bien plus actifs chez l'enfant. Chez l'adulte et le vieillard au contraire les cellules lymphatiques sont beaucoup moins pressées, constituant un filtre beaucoup plus imparfait, alors que réciproquement la capsule et le tissu réticulé sont beaucoup plus marqués et avec tendance à la sclérose qui s'accentue d'ailleurs avec l'âge. Aussi les réactions ganglionnaires sont-elles beaucoup plus vives chez l'enfant fréquence des adénites soit mésentériques, soit trachéo-bronchiques, soit sous-maxillaires, réactions plus fréquente du cercle lymphatique amygdalien c'est-à-dire de tous les amas lymphoïdes qui sont placés sur le trajet des voies d'infection.

f. *Croissance.* — Enfin la croissance incessante de l'enfant avec les deux poussées de la première enfance et de l'adolescence prédisposent le sujet aux localisations osseuses, surtout au niveau du cartilage de conjugaison : ostéomyélites de croissance, localisations osseuses de la tuberculose, de la fièvre typhoïde, etc.

2° Réactions de l'enfant vis-à-vis de l'infection. — Comme l'a montré M. Weill dans sa Leçon inaugurale, l'organisme de l'enfant se défend autrement et souvent moins bien que celui de l'adulte contre les infections. Nous prendrons comme guide cette Leçon magistrale.

La *peau* de l'enfant et surtout du nourrisson est beaucoup moins bien protégée contre les infections, d'où la fréquence des maladies cutanées : érythèmes, eczéma, impétigo, furoncles, abcès multiples.

Les *muqueuses* aussi se défendent moins bien ; l'enfant est spécialement prédisposé aux affections buccales : stomatites, noma, aphtes, muguet. Les bronches et le système respiratoire sont également très sensibles : la broncho-pneumonie, et certaines infections spécifiques d'origine probablement aérienne, coqueluche, rougeole, sont incomparablement plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. La septicémie grave d'origine bronchique a été décrite par Hutinel et Claisse. Nous retrouverons d'ailleurs cette prédisposition aux infections bronchiques à l'autre bout de la vie, chez le vieillard, chez qui les défenses

ne se font plus, alors qu'elles ne se font pas encore chez l'enfant.

Nous avons vu plus haut la sensibilité toute particulière de l'intestin de l'enfant à laisser passer les germes morbides (diarrhées infantiles, tuberculose).

Si maintenant nous envisageons les infections une fois déclarées, nous les voyons évoluer bien différemment chez l'enfant, soit par suite des réactions nerveuses, thermiques, circulatoires, soit par suite de la structure ou des réactions spéciales du tissu ganglionnaire, de la lymphe et du sang.

Nous avons vu plus haut le rôle spécial des ganglions. Ajoutons que le *sang* de l'enfant, s'il est plus riche en leucocytes, présente une proportion beaucoup moins grande de polynucléaires microphages (voir 3e partie : Leucocytose).

Enfin les *réactions humorales*, qui sont la suite des réactions cellulaires engendrées par la maladie et qui conduisent à l'immunité, ne sont pas les mêmes chez l'enfant et chez l'adulte. Le sérum de l'enfant se prête mieux, d'après Marmorek, à la culture du streptocoque ; Bezançon et Griffon ont montré pareillement que le pneumocoque et le streptocoque se cultivent mieux sur le sérum des jeunes lapins. Il semble que le pouvoir bactéricide soit moindre chez l'enfant. M. Arloing a vu chez les jeunes veaux qu'il n'y a pas de pouvoir agglutinant naturel vis-à-vis du bacille de Koch tandis que cette propriété existe chez les bovidés adultes. Nous avons montré avec M. Arloing, Descos, Romberg, que le sang des nouveau-nés n'agglutine jamais le bacille de Koch ; le sang de l'enfant l'agglutine très peu, même s'il est tuberculeux, et ce n'est que vers l'adolescence que cette propriété s'affirme franchement. Il est probable que la plupart des autres affections humorales suivent la même marche. Le sang de l'adulte, qui a été exposé à toute une série d'infections révélées ou latentes, acquiert peu à peu au cours de la vie, et par étapes, les propriétés de résistance aux infections ; d'ailleurs ceux qui n'ont pu développer ces propriétés ont disparu avant l'âge adulte et il ne reste que les immunisés. Ces propriétés manquent au contraire dans le sang de l'enfant qui est un terrain neuf. Aussi l'enfant ne possède-t-il pas l'immunité active contre

la plupart des infections. C'est pour cela qu'il est si prédisposé non seulement aux maladies communes à tous les âges et peu ou pas immunisantes telles que l'érysipèle, les suppurations, les infections pulmonaires, mais surtout, comparativement à l'adulte, à toutes les maladies contre lesquelles se sera immunisé peu à peu ce dernier : variole, rougeole, coqueluche, fièvres éruptives en général et en un mot toutes les maladies immunisantes. Ce qui montre bien que ni l'adulte, ni le vieillard ne sont réfractaires à la rougeole lorsqu'ils n'ont pas été immunisés dans leur jeune âge, c'est l'épidémie des îles Feroé, où la rougeole frappant des peuplades qui ne connaissaient pas cette maladie, atteignit aussi bien tous les âges de la vie.

L'expérimentation montre la prédisposition des jeunes sujets à certaines infections microbiennes. Le staphylocoque donne aux jeunes lapins une infection mortelle et diffuse, et aux adultes seulement une affection localisée. Le même microbe et le streptocoque donnent facilement de l'ostéomyélite chez le jeune lapin (Rodet, Jaboulay et J. Courmont). Pasteur puis Strauss ont vu que le charbon atténué n'est plus virulent que pour les tout jeunes animaux, etc.

La marche clinique et histologique de certaines infections montre bien la diffusion souvent plus facile de l'infection chez le nouveau-né. Dans l'érysipèle de ce dernier comparé à celui de l'adulte « le simple rapprochement de deux coupes histologiques faites au niveau d'une plaque érysipélateuse chez l'adulte et le nouveau-né, fait comprendre d'une façon très saisissante la différence de pronostic dans les deux cas » (Weill). Chez l'adulte il y a réaction locale, inflammation du derme, diapédese et phagocytose locale active, tandis que chez l'enfant, l'infection passe le derme, s'installe dans le tissu cellulaire sous-cutané, les streptocoques envahissent les lymphatiques et même les vaisseaux sanguins et arrivent à produire des complications viscérales suppurées.

Les tissus de l'enfant se défendent pourtant ; ils le font surtout par les réactions des ganglions lymphatiques comme nous l'avons dit plus haut, page 8.

En somme la pathologie de l'enfant est des plus variées et

l'on peut dire avec M. Weill : « Le nourrisson est pour les maladies comme une forêt vierge dans laquelle il y a une végétation luxuriante, touffue, avec une grande variété d'espèces. »

§ 2. — Adolescence et jeunesse

L'adolescence est caractérisée par une phase de croissance et par l'établissement de la puberté avec toutes les conséquences des transformations de l'organisme à ce moment. Comme toutes les crises physiologiques celle-ci peut déterminer l'apparition de maladies dont l'origine existait déjà par suite d'une infection de l'enfance (tuberculose) ou d'un état de moindre résistance de certains organes. Ceci explique la fréquence des maladies ostéo-articulaires de l'adolescence, la chlorose spéciale à cet âge, et toutes les autres maladies qui se développent sous l'influence de ces conditions nouvelles. Beaucoup de maladies hérédo-familiales se développent justement à l'adolescence bien que le germe de la maladie existât dès la conception.

L'utilisation spéciale des phosphates et des matières minérales pendant l'adolescence (croissance des os) et à la puberté explique les facilités d'une tuberculisation rapide. Le sujet emploie toutes ses matières phosphorées et minérales à sa croissance et à son développement ; aussi certains organes peuvent-ils se déminéraliser ou ne pas pas pouvoir suffire à la déminéralisation qu'impose une tuberculose au début comme l'a montré M. Teissier. L'adolescence sera aussi l'âge des diabètes aigus, des consomptions rapides et notamment du diabète phosphaturique et azoturique des jeunes sujets (Teissier).

L'*étiologie* des maladies devient également spéciale dès cet âge. Il y a d'abord le début des intoxications artificielles de la civilisation : tabac, alcool, intoxications professionnelles ; puis c'est l'âge de prédilection des maladies vénériennes ; enfin c'est l'âge du surmenage soit intellectuel, soit physique, des excès de toutes sortes prolongés tant que la machine humaine à la fois formée et encore souple est apte à les supporter. Nous trouvons aussi à cet âge une plus grande fréquence de certaines maladies épidémiques (méningites épidémiques, oreillons, fièvre typhoïde)

qui surviennent dans les agglomérations causées par le service militaire et l'entassement dans les casernes ; les troubles aigus des intoxications : les maladies dues au surmenage. Quant aux infections elles participent tantôt de la prédisposition spéciale de l'enfance tantôt de la résistance acquise par l'âge adulte. La tuberculose se révèle fréquemment à cet âge et revêt des formes graves. Enfin les maladies nerveuses se développent sous les influences précédentes ; on voit apparaître les cas de folie précoce, de délire de la puberté, etc.

§ 3. — Age adulte

Cet âge est caractérisé par le maximum de résistance soit à la fatigue, soit aux infections en général, car les organes sont en plein fonctionnement et l'immunité acquise s'est créée peu à peu chez ceux qui ont survécu aux maladies de l'enfance et de l'adolescence.

Mais, par contre, les causes pathologiques se multiplient, surtout chez l'homme, par suite de la plus grande activité et des besoins artificiels de la civilisation. Les intoxications professionnelles et autres présentent à cet âge un maximum de fréquence et d'intensité. Elles se révèlent par des myocardites précoces, par des néphrites et surtout par des cirrhoses. Les maladies infectieuses sont plus rares, mais nous avons déjà l'apparition des suites éloignées des maladies aiguës antérieures (Voir 4e partie). La tuberculose diminue de fréquence à partir d'un certain âge pour la raison d'ailleurs que les plus frappés ont disparu et que seuls les plus résistants demeurent. La mortalité par tuberculose présente son maximum de vingt à trente-cinq ans.

C'est à cette période de la vie surtout que la folie se manifeste sous l'influence des soucis et du surmenage ; le cancer présente son maximum de fréquence entre quarante et cinquante ans. A ce moment aussi se révèlent les maladies dues au retard de la nutrition.

Chez la femme, la vie puerpérale vient engendrer toute une série de maladies liées soit à la grossesse et à ses suites, soit aux infections vénériennes, syphilis ou blennorrhagie, soit à la

sédentarité de la femme pendant cette période : coliques hépatiques, nephrétiques, constipation et ses suites, etc.

§ 4. — Vieillesse

La pathologie des vieillards est toute spéciale comme celle de l'enfance, présentant d'ailleurs avec elle certaines analogies : facilité des infections bronchiques, tendance à l'hypothermie. Mais les conditions sont toutes différentes ; les suites des intoxications et des maladies aiguës de l'âge adulte se font sentir d'une façon favorable par l'immunité, mais défavorable par la création de lésions organiques irréparables. Le vieillard présente une immunité très réelle aux infections pour toutes les raisons que nous avons vues. Mais, d'autre part, ses organes ont été souvent atteints par les maladies antérieures ou simplement par l'auto-intoxication progressive qui est le fait de la vieillesse. Cet âge est celui des altérations scléreuses des organes, des néphrites et des myocardites chroniques, de l'athérome et de l'artériosclérose, cette rouille de la vie (Peter).

On a voulu lucider dans ces dernières années la pathogénie de la vieillesse elle-même. A la notion classique de l'altération, de l'usure et de la sclérose progressive des organes, Metchnikoff a ajouté celle d'ailleurs connue des intoxications d'origine intestinale et du rôle spécial des phagocytes macrophages. L'intoxication d'origine intestinale par les poisons venus du gros intestin serait une des principales causes de déchéance des organes. D'autre part les macrophages habitués à dévorer les particules cellulaires venues des différents organes finiraient par devenir des agents dangereux pour ceux-ci. Les neuronophages spécialement troubleraient l'intégrité du système nerveux et amèneraient la sénescence. La physiologie optimiste de Metchnikoff viserait même à préserver l'homme de la vieillesse en évitant ou combattant les causes énoncées plus haut. Pour le moment ce ne sont là que d'élégantes vues de l'esprit.

Quoi qu'il en soit la pathologie du vieillard est dominée par la sclérose des organes et le fonctionnement défectueux de beaucoup d'entre eux ; par la suppression ou la diminution de

certaines sécrétions internes. Les sécrétions testiculaires et ovariennes dynamogéniques pour l'organisme ont diminué puis disparu ; d'autres sécrétions dont l'excès est nuisible paraissent avoir augmenté : les capsules surrénales hypertrophiées chez le vieillard (DELAMARE) sécrètent peut-être une trop grande quantité d'adrénaline entraînant l'hypertension artérielle et s'ajoutant aux causes toxiques diverses pour produire l'athérome, l'artériosclérose généralisée (JOSUÉ, PIC et BONNAMOUR).

On pourrait à la suite de CHARCOT écrire des volumes sur la pathologie spéciale des vieillards ; contentons-nous d'ajouter aux données précédentes que les réactions morbides de la vieillesse sont caractérisées par le manque de réactions nerveuses, hématiques, thermogéniques et par une diminution de la nutrition générale qui conduit à l'hypothermie et aux maladies torpides.

§ 5. — INFLUENCE DU SEXE

Le sexe ayant une influence sur la constitution physique, le genre de vie et les conditions étiologiques, en a aussi sur l'apparition et le développement des maladies.

Trois conditions surtout régissent la pathologie du sexe féminin : les particularités de la vie génitale de la femme, l'excessive sensibilité de son système nerveux, sa vie à la fois plus sédentaire et moins exposée que celle de l'homme.

La *vie génitale* de la femme influe à chaque instant sur son organisme. « La femme est un utérus servi par des organes », a dit un médecin humoriste. La puberté de la femme voit éclore les névroses, l'hystérie et certaines maladies spéciales, la chlorose par exemple. La puerpéralité lui crée des prédispositions morbides et lui impose une pathologie toute spéciale, affections utero-ovariennes, maladies de la grossesse, infections et accidents de l'accouchement. La ménopause enfin est souvent l'*âge critique* auquel on n'a pas tort de rapporter bon nombre de troubles nerveux et d'altérations de la nutrition.

Le *système nerveux* spécialement impressionnable de la femme la prédispose à un grand nombre d'affections nerveuses, aux

névroses surtout : hystérie, chorée, goitre exophtalmique. D'autre part la légèreté intellectuelle et l'inattention facile qui rapproche le psychisme de la femme de celui de l'enfant, s'allient à des conditions sociales différentes de celles de l'homme pour épargner à celle-ci le surmenage mental et ses conséquences. La grande neurasthénie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme La folie pure paraît par contre plus fréquente chez la femme, si l'on enlève des statistiques les cas d'idiotie et de crétinisme plus fréquents chez l'homme et ceux d'alcoolisme et de paralysie générale plus fréquents aussi dans le sexe masculin (Régis).

Quant à la *vie sédentaire* de la femme, surtout pendant la vie puerpérale, elle l'expose sans doute à certaines maladies par ralentissement de la nutrition telles que l'obésité, la lithiase biliaire; d'autre part elle la soustrait à toute une série de causes morbides, intoxications, maladies professionnelles, surmenage des professions intellectuelles.

En résumé, la femme, moins exposée que l'homme, subit l'action de moins de causes morbides, malgré les complications de sa vie génitale, et la moyenne de sa vie dépasse celle de l'homme.

ARTICLE II

PRÉDISPOSITIONS ET TARES MORBIDES

On a noté de tout temps que certains sujets présentaient un terrain plus propice au développement de certaines maladies : il y avait là un état inverse de ce qu'on a appelé immunité naturelle (voir 3e partie). La prédisposition peut être héréditaire ou accidentelle. Le rôle de l'hérédité sera discuté au chapitre II. Héréditaire ou non, la prédisposition peut se concevoir de plusieurs façons.

1° Prédisposition à une maladie spéciale. — Celle-ci est presque toujours héréditaire et par hérédité similaire. Cela se voit surtout dans les maladies hérédo-familiales. Un enfant, de fous ou d'épileptique sera prédisposé à reproduire l'épilepsie

ou la folie des parents. Un enfant de tuberculeux sera prédisposé à la tuberculose.

La prédisposition à une maladie déterminée peut être provoquée cependant non plus par l'hérédité, mais par suite d'une maladie antérieure de même nature. Il s'agit presque toujours dans ce cas de maladies infectieuses causées par des microbes qui sécrètent des toxines prédisposantes. C'est le phénomène qui se produit par l'anaphylaxie où une première inoculation d'un toxique rend le sujet revenu à la santé tellement sensible qu'il meurt d'une seconde inoculation même à dose faible.

2° **Prédisposition à un groupe de maladies.** — C'est l'état d'un sujet dont un organe ou un système présente une débilité congénitale ou acquise le rendant plus sensible à certaines causes morbides.

Les maladies du système nerveux en montrent des exemples frappants. Un enfant né de parents nerveux, ou dont le système nerveux est congénitalement débile par suite d'un développement incomplet ou d'une cause morbide qui l'aura touché dans l'enfance, ou d'une intoxication d'origine héréditaire (alcoolisme ou infection des parents), sera prédisposé aux maladies nerveuses de tout genre; la détermination de la forme sera imposée par la nature ou le mode d'action de la cause morbide ou par l'âge du sujet. Ainsi un prédisposé aux maladies nerveuses pourra présenter des convulsions dans l'enfance, de la chorée plus tard, et à l'âge adulte de la paralysie générale ou du tabes s'il prend la syphilis.

Un enfant de dyspeptique ou de goutteux fera plus facilement qu'un autre soit de la dyspepsie ou de la goutte, soit des maladies de même famille : lithiase, obésité, etc. Nous touchons ici aux parentés morbides et aux diathèses. (Voir 3e partie.)

3° **Prédisposition à une maladie locale.** — Dans ce cas le sujet sera prédisposé à une maladie des reins, du foie, du cœur, etc.. par faiblesse, par moindre résistance de ces organes. La cause pourra être soit l'hérédité (maladies des parents), soit une prédisposition acquise. Cette dernière peut être réalisée

de deux façons. L'organe présente ce que POTAIN appelle une « meiopragie » par suite d'une tare, d'une lésion antérieure, d'une épine cicatricielle qui peut y demeurer indéfiniment. Une endocardite guérie, une lésion valvulaire scléreuse prédispose à la localisation ultérieure du rhumatisme ou d'une infection quelconque sur cet endocarde. Une « albuminurie résiduale » est le signe d'une cicatrice rénale prédisposant à l'évolution secondaire d'une néphrite grave. Le traumatisme crée une prédiposition à l'infection, un « *locus minoris resistantiæ* ».

VERNEUIL par l'observation clinique, MAX SHULLER par ses expériences de localisation traumatique de la tuberculose, ont rendu ces données classiques.

Une nouvelle interprétation a été donnée de la prédisposition créée dans un organe par une lésion antérieure de cet organe ou de l'organe symétrique. CASTAIGNE développe ce point de vue qu'un rein malade par exemple sécrète des cyto-toxines spécifiques agissant spécialement sur l'autre rein et le prédisposant à la maladie.

4° Prédisposition banale, indifférente. — C'est celle qui est créée vis-à-vis de toutes les maladies par un état dystrophique général qui ralentit toutes les fonctions, surtout celles du système nerveux et de la nutrition, et livre le sujet pour ainsi dire sans défense, ou du moins sans ses défenses normales à tous les agents morbides toxiques, infectieux, etc. Cette dystrophie générale peut être congénitale et causée par les maladies des parents (voir p. 59) ou acquise et tenir à une maladie antérieure du jeune âge surtout, à une maladie générale, à une maladie de la nutrition.

Mais, à ce point de vue, la prédisposition peut être créée par toutes les causes morbides.

ARTICLE III

FATIGUE ET SURMENAGE

Ces deux facteurs étiologiques ont pris une importance extrême surtout depuis que l'on connaît mieux la physiologie

de la fatigue et des auto-intoxications qui en résultent et que, d'autre part, on a une notion plus exacte du rôle des conditions personnelles dans le développement des maladies.

§ 1. — Généralités

Nous allons définir la fatigue et le surmenage et étudier la physiologie des différents modes de surmenage physique et nerveux.

1° Définition. — Le surmenage, c'est le fonctionnement excessif, exagéré ; il a pour conséquence la fatigue (Peter).

La fatigue est un sentiment douloureux avec difficulté d'agir que cause un travail excessif ou trop prolongé (Littré).

Le surmenage est donc un état dont la fatigue est un des symptômes : celle-ci peut exister sans surmenage. La fatigue est une sensation normale ; le surmenage est un état pathologique. Il est difficile d'établir une limite exacte entre l'un et l'autre, mais le bon sens populaire a toujours marqué la différence qu'il y a entre ces deux termes.

Les auteurs qui se sont occupés des influences morbides de la fatigue sont surtout : Peter qui, dès 1869, signale les accidents du surmenage qu'il appelle auto-typhisation, c'est-à-dire en somme ce qu'on a nommé depuis auto-intoxication ; M. Carrieu dans sa thèse sur la fatigue et son influence pathogénique ; Bouley qui étudie l'effet du surmenage sur les animaux et sur la corruption de leurs viandes ; Révilliod de Genève, Dreyfus-Brisac, Dufour, Lagrange, M. Lacassagne au point de vue clinique. MM. Bouchard, Charrin et Roger ont envisagé le rôle pathogénique du surmenage, l'auto-intoxication qui en résulte et son rôle dans le développement des infections. M. Marfan dans le « Traité de pathologie générale » a consciencieusement résumé toutes ces données.

Les physiologistes se sont naturellement occupés de la fatigue et l'ouvrage de Mosso donne des aperçus originaux sur la fatigue intellectuelle et physique.

2° Physiologie générale de la fatigue. — Il faut envisager surtout trois facteurs :

a. *Rôle de l'épuisement nerveux.* — L'épuisement nerveux joue un rôle de premier ordre dans la fatigue soit intellectuelle et morale, soit simplement physique. Tout mouvement nécessite une excitation nerveuse qui peut arriver à épuiser les centres. Les nerfs et les centres inférieurs, médullaires surtout, paraissent très résistants à la fatigue ; les centres cérébraux supérieurs s'épuisent au contraire très facilement. Tout acte, quel qu'il soit, qui nécessite le fonctionnement des centres supérieurs conscients, et volontaires, entraîne plus vite la fatigue que ceux qui ne nécessitent que le fonctionnement des centres inférieurs, réflexes ou automatiques. Les travaux de Grasset ont attiré l'attention sur le double fonctionnement du cerveau lui-même par ses centres supérieurs ou conscients et ses centres inférieurs ou automatiques. Il est d'observation courante que les mouvements réglés par l'automatisme, tels que par exemple la marche ou les mouvements dont on a une grande habitude, peuvent être poursuivis pendant longtemps sans grande fatigue. Au contraire, ceux qui nécessitent de l'attention et la participation des centres supérieurs entraînent rapidement fatigue et surmenage.

b. *Rôle de l'auto-intoxication d'origine musculaire.* — Toute contraction musculaire entraîne la respiration du muscle avec consommation de glycogène, production d'acide carbonique et de déchets complexes qui sont surtout de l'acide lactique, sans parler de l'urée, la créatine, les phosphates, la xanthine, etc.

Si le fonctionnement du muscle est régulier, les déchets peuvent être éliminés au fur et à mesure par la circulation veineuse et les émonctoires. S'il y a fonctionnement exagéré il y a augmentation des déchets azotés, car le glycogène provient alors de la consommation des albuminoïdes ce qui augmente l'azoturie. En même temps les déchets de toute sorte s'accumulent par manque d'élimination.

On fait jouer un grand rôle à l'acide lactique dans la production de la fatigue. Ranké a reproduit artificiellement la fatigue musculaire en injectant dans les vaisseaux des muscles d'une

grenouille curarisée de l'extrait de muscle fatigué. D'autre part l'acide lactique lorsqu'il s'accumule dans l'économie favorise les infections.

Il y a accumulation de créatine dans les muscles des animaux forcés (LIEBIG). La toxicité du sang et des extraits musculaires des animaux fatigués est plus grande que celle des animaux normaux (MOSSO, ROGER, ABELOUS). M. BOUCHARD a signalé que le bouillon qui renferme les substances extractives du muscle est toxique. Ce bouillon (CHARRIN et RUFFER) et les extraits aqueux ou alcooliques de muscles sont thermogènes (ROGER).

La neutralisation des produits toxiques curarisants d'origine musculaire et provenant de la fatigue se fait par les capsules surrénales, comme le montrent les belles expériences d'ABELOUS; aussi la fatigue est-elle très grande dans l'insuffisance capsulaire (voir 3e partie) et les extraits de muscles sont-ils plus toxiques pour les animaux décapsulés.

L'analyse des urines des surmenés montre une augmentation de toxicité très nette.

En somme il y a un véritable empoisonnement du sang auquel M. LACASSAGNE a donné le nom de *ponoshémie*.

c. *Influence du travail exagéré sur la respiration et la circulation.* — Elle se conçoit d'elle-même. Le fonctionnement cardiaque et pulmonaire est en proportion directe des efforts accomplis et le surmenage s'exerce d'abord sur ces organes et par ces organes : c'est dire qu'ils sont plus marqués dès que le système cardio-respiratoire présente une tare quelconque.

3e Conditions qui favorisent le surmenage. — D'après tout ce que nous venons de dire, le surmenage sera augmenté par tout ce qui favorise l'épuisement nerveux, musculaire, cardiaque, et en général celui de tous les organes.

1 L'*âge* a une grande importance. L'enfant et l'adolescent présentent une grande facilité pour le surmenage physique à cause de l'imperfection et de la croissance continuelle de leurs organes, mais ils ont une remarquable résistance au surmenage intellectuel à cause de la souplesse et même de l'inattention naturelle

de leur esprit (CHARCOT). L'adulte au contraire fera plus difficilement du surmenage physique et plus facilement peut-être du surmenage intellectuel à cause de la part plus grande que prennent la volonté et l'attention dans les exercices intellectuels de l'âge mur et à cause de la complexité des influences psychiques et des causes de dépression morale.

β) Les *professions* pénibles exigeant soit de grands efforts physiques et surtout celles qui allient l'effort intellectuel au fonctionnement musculaire entraînent facilement le surmenage.

γ) Le *défaut de sommeil et de repos* favorise l'éclosion du surmenage en ne laissant pas aux muscles, au cerveau et aux divers organes le temps de reprendre leur équilibre, et peut-être surtout en ne laissant pas le temps d'élimination nécessaire aux produits toxiques ; c'est en effet pendant le sommeil que s'éliminent les produits toxiques de la veille et M. BOUCHARD a montré que les urines du matin n'ont pas les mêmes caractères que celles du soir.

δ) Le *rôle de l'habitude* et de l'*entraînement* sont très grands : nous avons vu que tout travail d'habitude ne nécessite plus le fonctionnement des centres supérieurs et conscients et se fait par automatisme ; quant à l'entraînement il a pour résultat d'habituer les muscles et les organes à fonctionner au maximum.

ε) L'*état individuel du sujet* et celui de ses organes est naturellement capital dans la résistance au surmenage ; les malades, les convalescents et à un moindre degré tous ceux qui ont une tare organique ne résistent pas longtemps à la fatigue. Toutes les méiopragies facilitent le surmenage et surtout celui des organes qui en sont atteints. Un sujet porteur d'une maladie de cœur latente ne pourra souvent pas résister aux efforts d'une marche prolongée. La débilité du système nerveux entraîne naturellement un surmenage facile ausssi bien physique qu'intellectuel. Enfin l'état de fonctionnement des glandes surrénales a un rôle capital dans la fatigue comme cela ressort des études sur la maladie d'Addison et des expériences des physiologistes. En un mot tout ce qui affaiblit l'ensemble ou certaines par-

ties de la machine humaine favorise naturellement son épuisement.

§ 2. — Effets morbides directement liés au surmenage physique

On distingue les accidents du surmenage, c'est-à-dire ceux qui sont dus directement à cette cause, en deux groupes, accidents suraigus et accidents aigus.

1° Accidents suraigus du surmenage physique. — L'histoire et l'observation clinique montrent que le surmenage physique peut à lui seul créer des troubles graves et entraîner la mort. La mort du coureur de Marathon à l'arrivée d'une course héroïque est à rapprocher des accidents qu'on observe chez les animaux forcés et surtout de certains faits cliniques publiés par M. Bertherand. Cet auteur a observé en Algérie deux coureurs indigènes qui moururent rapidement après avoir fait, l'un 192 kilomètres en quarante-cinq heures, l'autre 252 kilomètres en soixante-deux heures; après la mort, la rigidité cadavérique fut rapide, bientôt suivie d'une décomposition putride telle qu'on en voit dans certains empoisonnements; on trouva un sang noir, fluide, asphyxique, des congestions viscérales, une sorte de ramollissement de tous les muscles. Mosso a noté pareilles lésions chez des pigeons voyageurs qu'on sacrifia après un trajet de 500 kilomètres.

2° Accidents ordinaires du surmenage physique. — Le surmenage aigu tel qu'il s'observe habituellement chez les sujets qui ont fait une marche ou un exercice forcé, qui se sont épuisés dans un sport rapide et violent, se manifeste sous différentes formes cliniques.

Les premiers degrés sont une simple lassitude et de la courbature; puis survient une courbature fébrile avec phénomènes généraux; enfin à un degré plus avancé on voit se déclarer de véritables maladies.

Le seul point délicat dans l'étude des formes suivantes est

qu'il est souvent difficile de distinguer ce qui revient au surmenage lui-même, c'est-à-dire à l'auto-intoxication, de ce qui revient à une maladie locale ou générale, infectieuse ou non, réveillée par le surmenage ou développée sous son influence.

a. *Formes typhoïdes du surmenage* — Depuis PETER on décrit une fièvre de surmenage observée chez les coureurs, chez les soldats, et dont on ne peut mieux résumer les symptômes qu'en disant qu'elle présente absolument tous les caractères de la fièvre typhoïde. On doit même se demander s'il ne s'agit pas très souvent de fièvre typhoïde ou d'infection typhique plus ou moins larvée et développée sous l'influence du surmenage, surtout dans les cas où il n'y a d'autre différence avec la typhoïde vraie que l'étiologie spéciale. Cependant, ce qui en distingue les cas de surmenage, c'est parfois l'absence de fièvre coïncidant avec l'état typhique, et surtout la terminaison rapide et en quelques jours de tous les accidents lorsque le malade est mis au repos. Tel le cas d'un chemineau qui avait fait en neuf jours le trajet de Marseille à Paris, présentait à l'arrivée tous les signes d'un état typhique grave, et qui sortit de l'hôpital au bout de six jours parfaitement guéri (FOURNOL).

b. *Pseudo-rhumatisme de surmenage.* — Il consiste en douleurs articulaires, parfois avec hydartrose des articles qui ont été surmenés et avec état fébrile assez prononcé. On voit cette forme localisée au genou et au cou-de-pied chez les marcheurs ; c'est le rhumatisme des sergents de ville de LASÈGUE.

On observe de même la ténosite du tendon d'Achille chez les soldats, les patineurs novices, la ténosité des radiaux chez les élèves tambours, etc.

Certains de ces accidents paraissent bien dus uniquement au surmenage ; d'autres fois c'est du rhumatisme vrai amené par ce dernier.

Ce que l'on appelle fièvre de croissance chez les adolescents est presque toujours une fièvre de surmenage. Le sujet présente un grand abattement, de l'anorexie, quelques troubles gastro-intestinaux, des douleurs musculaires, des urines rares et foncées et un peu de fièvre pendant quelques jours. Si l'on cherche, on trouve toujours comme étiologie des marches ou des exer-

de gymnastique exagérés, un surmenage à bicyclette ou canotage, etc.

Formes cardiaques des accidents du surmenage. — De même que le pseudo-rhumatisme nous pouvons avoir de véritables myocardites ou péricardites causées par le surmenage ; mais actuellement on doit toujours se demander s'il ne s'agit pas d'un d'affection cardiaque rhumatismale vraie où la fatigue n'est que la cause secondaire.

La véritable lésion créée par le surmenage physique c'est la dilatation aiguë du cœur, souvent avec asystolie passagère. M. Teissier a minutieusement observé des cas de ce genre chez les coureurs d'une fête de gymnastique ; il a enregistré le volume de leur cœur avant et après et a trouvé des augmentations vraiment considérables. Il y a dilatation soit de toutes les cavités, soit surtout des cavités droites. Des accidents tantôt passagers tantôt durables sont le plus souvent les résultats de cette dilatation aiguë. C'est surtout chez les adolescents et les jeunes sujets que s'observent ces accidents.

§ 3. — SURMENAGE PHYSIQUE CAUSE PRÉDISPOSANTE DES MALADIES

C'est là le point le plus intéressant et le plus moderne de la question. Le surmenage physique favorise les infections, les localisations et les manifestations des maladies localisées.

1° Rôle du surmenage dans l'infection. — Cette action est actuellement bien prouvée comme cause favorisante soit des auto infections par les microbes que nous portons en nous, soit des hétéro-infections par les microbes accidentellement ou artificiellement introduits.

a) Les belles *expériences* de MM. Charrin et Roger ont montré le déterminisme de ces faits. Ils soumettent des cobayes à la fatigue en les faisant tourner dans un cylindre dans différentes conditions, soit en laissant leurs pattes s'écorcher et servir de porte d'entrée aux microbes, soit en les infectant par une inoculation préalable, soit enfin en ne les soumettant qu'au

surmenage sans infection extérieure. Ils ont vu que les cobayes simplement surmenés peuvent mourir mais résistent pendant plusieurs jours ; au contraire, les animaux à la fois infectés et surmenés meurent plus rapidement que les animaux simplement surmenés ou simplement dans les mêmes conditions. Le surmenage favorise donc l'infection, soit par épuisement du système nerveux et des organes, soit par suite de l'auto-intoxication générale, soit pour ces deux raisons à la fois. On doit faire jouer un rôle à l'intoxication par l'acide lactique, Roux et Nocard ont observé qu'une solution d'acide lactique ajoutée à une culture de charbon symptomatique atténuée lui rend toute sa virulence. On sait d'ailleurs que l'acide lactique possède un pouvoir chimiotaxique négatif et que son injection intra-péritonéale repousse les leucocytes. Sény a montré que le pouvoir bactéricide du sang varie selon les états de fatigue et selon les microbes. On sait aussi que l'alcalinité du sang est une condition défavorable aux infections et que l'acidité des humeurs leur est au contraire favorable.

β) Les *maladies infectieuses déterminées par le surmenage* sont surtout la myosite infectieuse, l'ostéomyélite des adolescents, les endocardites infectieuses et surtout la tuberculose et la fièvre typhoïde.

Les faits sont très probants pour la *fièvre typhoïde*. Les médecins militaires observent tous ces cas où, toute une agglomération de soldats étant soumise aux mêmes conditions d'alimentation, de boisson, c'est-à-dire aux mêmes conditions possibles de contagion, on voit la fièvre typhoïde ne se développer, en temps de manœuvres, par exemple que chez les plus surmenés, chez les jeunes recrues ou chez les territoriaux qui ne supportent pas la fatigue. De même dans un régiment on voit les nouveaux arrivés payer seuls un tribut à la maladie au moment des premiers exercices et sous l'influence du surmenage physique et de la dépression morale. Le rôle du microbe n'est pas diminué mais il ne suffit pas et l'infection n'éclate que sous l'influence du surmenage.

2° Rôle du surmenage dans l'action des agents phy-

siques et chimiques. — Il est tout naturel que l'auto-intoxication du surmenage favorise les autres intoxications; il y a accumulation de poison, et, de plus, le système nerveux épuisé résiste mal dans ces cas. On connaît l'influence de la fatigue sur les effets nocifs de l'alcool; on croit souvent remonter un marcheur ou un soldat surmené en lui faisant absorber de l'alcool: c'est tout le contraire qui se produit; une faible dose d'alcool dans ces cas augmente les actions toxiques dans des proportions inquiétantes on ne saurait s'attendre. Nous avons vu un guide de montagne qui avait résisté à une nuit d'ouragan au sommet du Mont Blanc, et qui le lendemain matin, à la descente, étant d'ailleurs dans un état d'inanition complète, fut véritablement intoxiqué par quelques gouttes de rhum que lui offrit un voyageur rencontré en route, si bien que ce guide exercé fut mis dans l'état d'ébriété subite au point de ne pouvoir retrouver son chemin. Les doses beaucoup plus fortes d'alcool entraînent chez les surmenés des accidents très graves de delirium tremens, etc.

De même chez les soldats exposés aux grands froids ou aux grandes chaleurs, c'est surtout le surmenage qui détermine les accidents observés. C'est uniquement chez les soldats surmenés, très chaudement habillés, exposés au soleil dans des conditions qui gênent le fonctionnement normal des organes (LACASSAGNE) que se produit le coup de chaleur.

3° **Rôle du surmenage dans les maladies des viscères.** — C'est surtout sur les maladies du cœur que le surmenage a une action évidente. Nous avons vu que la dilatation aiguë du cœur peut produire la mort subite chez certains coureurs, et que, chez d'autres, cette dilatation aiguë, ce cœur forcé n'entraîne que des accidents passagers.

A part ces faits, le surmenage physique peut déterminer toutes les affections organiques du cœur, péricardites, endocardites, myocardites, en favorisant l'infection ou les déterminations du rhumatisme. Dans d'autres cas, il s'agit d'accidents mécaniques causés dans un cœur déjà altéré sous l'influence d'un surmenage accompagné d'efforts brusques. Tel est le cas cité par M. TEISSIER d'un contrebandier qui voulant échapper avec une charge trop

lourde fit un effort violent et eut une insuffisance aortique par rupture d'une des valvules sigmoïdes. D'autres fois il s'agit de lésions vasculaires déjà déterminées mais dont les symptômes ne se manifestent qu'à l'occasion d'un exercice violent et prolongé. Les accidents sont alors soit la syncope et même la mort subite surtout chez les aortiques, soit l'asystolie classique qui s'installe avec toutes ses conséquences.

On a accusé le surmenage physique et surtout mental qui entraîne l'hypertension de produire l'artério-sclérose (Huchard).

Des néphrites peuvent être déterminées par le surmenage ou plutôt sous son influence tantôt par intoxication d'un rein déjà prédisposé tantôt par détermination d'une infection latente.

L'emphysème pulmonaire est manifestement lié aux efforts considérables des professions de surmenage : portefaix, boulanger, etc. ; mais il faut une prédisposition spéciale par fragilité des fibres élastiques pulmonaires (Marfan).

Les maladies du système nerveux peuvent se développer, ou se manifester sous l'influence de la fatigue exagérée : névroses diverses, neurasthénie, crises d'épilepsie ou d'hystérie.

Les maladies générales elles-mêmes subissent une recrudescence sous l'influence du surmenage : les arthritiques prennent facilement un accès de goutte ou une crise de migraine ou d'hémorroïdes par le surmenage. Ce dernier accélère souvent la marche du diabète et peut provoquer le coma diabétique qui est lui aussi une intoxication acide.

§ 4. — Surmenage mental

Le surmenage mental, c'est-à-dire intellectuel et moral est une cause de maladies graves et d'accidents sérieux surtout à notre époque de civilisation à outrance et de vie intense.

Il agit surtout en épuisant les centres cérébraux et par suite en provoquant l'asthénie des grandes fonctions de la vie végétative et en troublant par conséquent la nutrition générale.

1° Étiologie du surmenage mental. — Nous n'insisterons pas sur toutes les causes qui peuvent agir sur le civilisé actuel

pour soumettre son cerveau à un surmenage constant. On pourrait, avec Mosso et Marfan, mettre en lumière à ce sujet tout ce que le développement intensif des forces intellectuelles à tous les étages de la société, dans notre démocratie actuelle, peut avoir de conséquences pathologiques, surtout chez les prédisposés. Le siècle du chemin de fer, du télégraphe, du téléphone est aussi le siècle de l'épuisement nerveux et de la neurasthénie. Mosso remarque le rôle joué par le développement de l'imprimerie dans le surmenage mental. Dans le principe, dit-il, les livres ont eu pour but d'aider la mémoire, mais actuellement le livre et le journal, loin d'être un instrument de repos, sont une puissante cause de fatigue. Pour les générations médicales nous ne ferons que rappeler l'action du concours tel qu'il est pratiqué actuellement, soumettant pendant des années le cerveau d'une élite intellectuelle à un véritable surmenage, car il s'agit d'un travail hâtif, dont les effets sont exagérés par ceux d'une anxiété et d'une ambition trop naturelle d'ailleurs.

Nous mettrons en relief deux points de la plus haute importance dans la genèse du surmenage intellectuel.

Ce qui fatigue le cerveau ce n'est pas le fonctionnement normal de l'intelligence ou de la sensibilité, c'est le fonctionnement entravé dans ses effets. Tout effort procure une sensation heureuse, si le travail accompli répond à l'effort et à ce que nous en attendions; il n'y a pas de limite pour ainsi dire aux efforts que l'on peut demander à son cerveau, à condition que ces efforts soient normalement dirigés et produisent le résultat espéré; au contraire, le travail qui n'aboutit pas, la recherche intellectuelle qui échoue, l'effort de mémoire qui avorte, sont par leur répétition des causes de fatigue et de surmenage. Il en est de même au point de vue sensitif et moral. On parle souvent de l'influence dépressive des émotions et des passions tristes; c'est que ce sont des manifestations de la sensibilité qui n'aboutissent pas à la satisfaction du besoin instinctif qui les cause. Le bonheur est dans l'effort accompli qui réussit, la souffrance est le résultat de l'effort qui avorte. Le libre développement des facultés intellectuelles et les émotions morales heureuses ne surmènent pas. C'est la même chose pour le surmenage physique: une

marche, un exercice violent, produisent le surmenage surtout lorsqu'il n'y a pas accomplissement du but voulu.

La seconde cause de surmenage mental réside dans le changement incessant des opérations cérébrales; un travail intellectuel fait dans une direction donnée et sur des sujets familiers ne fatiguera pas; il en sera tout autrement d'une série d'opérations intellectuelles portant sur des sujets différents et demandant une attention plus soutenue.

Lorsque notre esprit a pris l'habitude d'un certain genre d'opérations intellectuelles aussi bien que de certains travaux physiques, les centres supérieurs peuvent se relâcher de leur action consciente et volontaire, et les actes familiers s'accomplissent pour ainsi dire automatiquement par les centres inférieurs; l'attention est une des opérations cérébrales les plus fatigantes, parce qu'elle demande l'intervention incessante du cerveau supérieur.

Il faut enfin signaler comme cause la plus active du surmenage l'alliance du travail intellectuel et des préoccupations morales. M. Bouveret insiste avec raison sur ce point à propos de la neurasthénie.

Tous les sujets ne sont par également susceptibles de surmenage intellectuel. Il y a, dit M. Galton, des personnes d'un esprit mou qui protègent leur propre santé cérébrale en se refusant à tout excès de travail; il faut sans doute se féliciter, ajoute Marfan, qu'il existe des personnes d'un esprit mou; elles sont peut-être pour la race les réserves de l'avenir. D'autre part, pour les mêmes causes psychiques et morales, certains sujets de système nerveux débile seront rapidement épuisés là où d'autres résisteront. Il va sans dire que toutes les causes héréditaires ou acquises de moindre résistance du système nerveux, les intoxications et les infections, sont des causes toutes spéciales qui favorisent l'éclosion du surmenage mental, non seulement pendant la maladie mais encore pendant la convalescence et ses suites.

2° Effets morbides du surmenage mental. — Ces effets peuvent porter d'abord sur le système nerveux puis sur tous les organes et influer aussi sur l'infection et l'intoxication.

a. *Troubles nerveux.* — C'est un chapitre spécial de la pathologie nerveuse qu'il faudrait écrire ici. La neurasthénie est la maladie la plus directement liée au surmenage, d'abord simple épuisement nerveux facilement curable chez les sujets non prédisposés, puis grande neurasthénie évoluant surtout chez les prédisposés, les intoxiqués, avec toutes ses conséquences signalées par les auteurs spéciaux, BEARD, CHARCOT, BOUVERET, etc.

La plupart des névroses peuvent être causées par le surmenage à condition que celui-ci agisse sur un terrain préparé par l'hérédité. L'épilepsie, l'hystérie, la chorée, la maladie de Basedow, etc., peuvent être déterminées par la fatigue mentale exagérée.

b. *Troubles cardio-vasculaires.* — Nous ne parlerons pas de la syncope et des cas de mort subite produits par le surmenage mental et surtout par les émotions vives qui l'accompagnent. Les cas historiques de ce genre n'ont pas toujours été contrôlés avec toute la sévérité désirable. Les affections du cœur se développent plus facilement chez les sujets prédisposés par le surmenage moral. PETER a dit : Le cœur physique est doublé d'un cœur moral. Le surmenage intellectuel et moral peut surtout aggraver et révéler des cardiopathies déjà existantes.

M. BUCHARD pense que ce dernier est une cause d'hypertension permanente et par conséquent d'artério-sclérose ; mais les recherches de FERRÉ, de CHÉRON ont montré qu'il y a surtout hypotension dans les cas de surmenage mental. Pour M. CHARPIN ce sont surtout les oscillations fréquentes de la pression et de la vitesse du sang sous l'influence des émotions qui finissent par surmener aussi le cœur et les vaisseaux.

c. *Intoxications et infections.* — Toutes les causes de dépression morale et intellectuelle favorisent naturellement les intoxications, les manifestations toxiques des maladies générales et enfin les infections. M. BOUCHARD pense que les habitudes tristes, les préoccupations sont des causes certaines du ralentissement de la nutrition et de ses effets d'auto-intoxication. SYDENHAM ressentit un de ses plus violents accès de goutte précisément après s'être surmené à écrire son célèbre Traité de la goutte.

Quant aux infections elles sont favorisées par tout ce qui

déprime le système nerveux. LAENNEC puis PETER ont signalé l'influence de la tristesse et des émotions dépressives sur le développement de la tuberculose. Tous les médecins ont observé l'éclosion fréquente de la fièvre typhoïde ou de la tuberculose chez les surmenés d'un concours.

Le surmenage mental et surtout les chagrins prolongés ont une influence indiscutable sur le développement du cancer. LAENNEC l'avait noté comme pour la tuberculose ; LASEGUE et bien des auteurs en ont cité des exemples typiques.

Enfin, d'une façon générale, la fatigue mentale favorise l'éclosion ou l'aggravation de toutes les maladies, même de celles du tube digestif, du foie, du rein, etc. Nous rappelons les rapports de la neurasthénie avec la dyspepsie et la constipation spasmodique sous l'influence des soucis et des chagrins. Tout ceci n'a rien d'étonnant, le cerveau commande ou inhibe tout le système nerveux et par lui tous les organes.

CHAPITRE II

HÉRÉDITÉ PATHOLOGIQUE

On peut définir l'hérédité : la transmission des ascendants aux descendants des qualités naturelles ou acquises.

C'est par elle que se transmet la force conservatrice qui assure le fonctionnement physiologique et la santé des êtres ; mais c'est par elle aussi que se transmettent les propriétés acquises par l'organisme, et cette dernière tendance aboutit, soit aux transformations évolutrices de l'être vivant vers le perfectionnement de ses caractères naturels, soit à la déchéance causée par la maladie. Cette dernière constitue l'hérédité pathologique.

Nous ne nous occuperons que de cette dernière, mais il nous faut cependant résumer quelques notions relatives à l'hérédité en général.

Trois grandes découvertes biologiques ont dominé depuis un siècle et demi les doctrines sur l'hérédité.

C'est d'abord le transformisme, qui, avec les travaux de LAMARCK puis de DARWIN, admet comme base l'hérédité des caractères acquis pour expliquer ce qu'on appelle depuis eux l'Evolution des êtres. L'évolution au sens général du mot est un fait d'observation, mais le transformisme tel que l'avait établi DARWIN a subi depuis quelques années de rudes assauts, surtout de la part des savants allemands.

Les travaux de PASTEUR ont jeté sur l'hérédité pathologique une lumière éclatante. Etudiant la *pébrine des vers à soie*, PASTEUR suivit l'évolution du germe morbide dans le ver, puis la chrysalide et le papillon et jusqu'à l'œuf, qui portait ainsi le germe de mort à côté du germe de vie ; c'était une base inébranlable à l'hérédité de l'infection. A propos de la *flacherie*

des mêmes insectes, PASTEUR constatait encore par l'expérience, la transmission héréditaire de la fragilité d'un organe, prédisposant aux troubles digestifs; c'était un exemple et une base solide de l'hérédité des dystrophies.

Enfin les découvertes cytologiques modernes sur la cellule en général et son mode de reproduction, sur l'ovule et le spermatozoïde, leur chromatine et les circonstances de la fusion de cette chromatine des deux cellules ont fourni une base inébranlable, matérielle et observable à l'explication générale de l'hérédité.

Les travaux des pathologistes depuis plus d'un demi-siècle ont d'ailleurs peu à peu élucidé et précisé les détails et les caractères de l'hérédité pathologique proprement dite. Nous les étudierons après un exposé sommaire des bases histogéniques de l'hérédité.

ARTICLE PREMIER

BASES HISTOGÉNIQUES DE L'HÉRÉDITÉ

Les théories sur l'hérédité sont restées dans le vague et l'hypothèse pure jusqu'à ce que les découvertes cytologiques des FOL, BOVERI, V. BENEDEN, etc., aient démontré quel est le phénomène principal de la fécondation et le support physique de l'hérédité.

Cette question est sans doute encore fort complexe; nous ne résumerons ici que ce qui est strictement indispensable à la compréhension de l'hérédité et ce qui est généralement admis à l'heure actuelle. Nous laisserons de côté les faits dont l'interprétation est discutée, et les théories inutiles.

1° Support matériel de l'hérédité. — Le support physique, matériel de l'hérédité, c'est la *chromatine des noyaux* des cellules génératrices. Ceci est prouvé pour la reproduction des cellules en général dans le phénomène de la kariokynèse, et spécialement pour les premières cellules génératrices du corps de l'homme et des animaux supérieurs.

La preuve évidente est donnée par l'observation des *premiers phénomènes de la fécondation*.

Chez certains êtres inférieurs (infusoires) la vie se transmet par simple scissiparité, par divisions cellulaires successives ayant pour point de départ un seul individu ; il n'y a pas de fécondation Mais, chez ces infusoires unicellulaires, la division des cellules finit par s'arrêter par un phénomène de sénescence ; le retour à la vigueur, à la jeunesse ne leur est donné que par la fusion avec un fragment d'une autre cellule.

Chez les êtres plus élevés la transmission de la vie et des propriétés héréditaires ne se fait que par fécondation. (Nous laissons ici de côté les phénomènes de parthénogenèse qui n'intéressent pas l'espèce humaine.)

La fécondation est le phénomène essentiel de la reproduction sexuelle et consiste dans la fusion des cellules-germes paternelle et maternelle.

L'étude de la fécondation montre que *la substance indispensable mais suffisante à la reproduction par fécondation est la chromatine des noyaux des cellules-germes.*

L'*ovule* des mammifères, ou cellule-germe maternelle, est constitué essentiellement par du protoplasma chargé de matériaux nourriciers pour l'être futur, entouré d'une capsule (la zone pellucide), et par un noyau renfermant de la chromatine.

Le *spermatozoïde*, cellule-germe mâle, est constitué presque exclusivement par de la chromatine ; c'est un noyau pourvu seulement de quelques acessoires : une mince couche de protoplasma, un appareil de locomotion ou queue, et une petite masse située à sa partie postérieure ou centrosome.

Le spermatozoïde pénètre dans l'ovule (Newport, 1854), perd sa queue, et le protoplasma ovulaire s'entoure alors d'une membrane défendant l'accès de nouveaux spermatozoïdes (Fol, 1879) Puis les noyaux des cellules mâle et femelle s'unissent et confondent leur chromatine ; c'est là le phénomène essentiel de la fécondation. Le fait que la cellule mâle ne renfermait en somme que de la chromatine (la queue, organe de locomotion, a disparu, et le centrosome ne prend d'autre part à la conjugaison des noyaux que de diriger l'orientation des chromosomes), suffit à montrer que seule cette substance est indispensable à la fécondation et sert de support physique aux qualités héréditaires.

2° La chromatine des cellules génératrices se transmet en parties égales. — L'observation a montré que chacune des cellules filles issues de la cellule originelle (laquelle résulte de la fécondation ou conjugaison des noyaux mâle et femelle) reçoit exactement la même quantité de chromatine mâle et de chromatine femelle, et que cette répartition se fait en parties égales *quantitativement* et *qualitativement*.

a. *Transmission égale quantitative.* — Ceci se démontre facilement par l'étude de la fécondation des animaux inférieurs, par exemple l'*ascaris megalocephala* (du cheval).

On sait que, pour une espèce animale donnée, la chromatine du noyau de chaque cellule du corps (ou somatique) est formée exactement par un même nombre de chromosomes, mais que chaque cellule génératrice ne possède que la moitié de ce nombre de chromosomes (on appelle chromosomes les parcelles de chromatine qui se séparent au moment de la karyokinèse). Or précisément chez l'ascaris megalocephala monovalens, les cellules génératrices ne possèdent chacune que deux chromosomes, ce qui rend l'observation des phénomènes très facile. Au moment de la fécondation, on voit que le noyau (ou pronucleus) mâle a deux chromosomes, et le pronucleus femelle également deux chromosomes de même valeur. Lorsque les deux pronucleus se sont conjugués et que la première division cellulaire fait apparaître les deux premières cellules filles, on voit que chacune de celles-ci reçoit exactement le même nombre de chromosomes mâles et de chromosomes femelles, c'est-à-dire la moitié de chacun de ceux-ci.

La chromatine est donc apportée en partie égale par le père et par la mère aux cellules qui donneront elles-mêmes par division et par un processus analogue toutes les cellules de l'être engendré (Boveri).

b. *Transmission égale qualitative.* — Bien plus, l'étude de la division indirecte, ou karyokinèse, des cellules d'un tissu ou d'un organisme quelconque en voie de reproduction, montre que cette division de la chromatine entre les cellules filles se fait *qualitativement*, c'est-à-dire que, non seulement chaque cellule fille reçoit le même nombre de chromosomes, et le même

nombre de chromosomes mâle et femelle, mais encore qu'elle reçoit exactement la moitié de chacun de tous les chromosomes mâle ou femelle de la cellule génératrice.

Si on examine les étapes successives de la karyokinèse d'une cellule en voie de reproduction, on voit se passer les phéno-

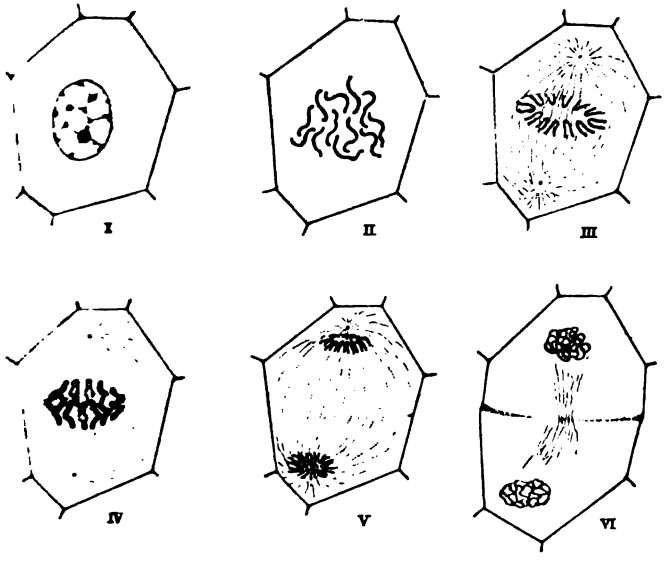


Fig. 1.

Schéma du processus de karyokinèse.

I, cellule avec son noyau montrant le réticulum chromatique. — II, segmentation du filament chromatique en chromosomes. — III, disposition des chromosomes en plaque équatoriale et formation du fuseau achromatique. — IV, fissuration des chromosomes dont chaque moitié va émigrer vers un des pôles. — V, réunion à chaque pôle des demi-chromosomes pour former les deux noyaux. — VI, division et formation des deux cellules filles, chacune avec son noyau en peloton chromatique.

menes suivants dans les noyaux (fig. 1) : 1° l'agencement en peloton chromatique des filaments formés par la chromatine du noyau ; 2° la disparition de la membrane du noyau et la formation de segments de chromatine, ou *chromosomes*, tous de même

valeur ; nous avons vu que le nombre de ces chromosomes est fixe et constant pour toutes les cellules du corps d'une espèce (sauf pour les cellules génératrices qui perdent, par maturation, exactement la moitié de leurs chromosomes, de façon que la conjugaison des deux noyaux générateurs constitue une cellule originelle ayant le même nombre total de chromosomes que les cellules somatiques) ; 3° la formation du fuseau achromatique ordonné par rapport aux deux centrosomes, et, à l'équateur de ce fuseau, l'arrangement horizontal des chromosomes en forme de fer à cheval, chacun ayant la pointe tournée vers l'équateur et les deux branches vers la périphérie de la cellule ; 4° la fissuration dans le sens de la longueur de chacun de ces chromosomes qui se sépare en deux parties exactement pareilles, formant chacune un fer à cheval de même forme que le chromosome mais plus mince de moitié ; 5° la migration vers chaque pôle d'une moitié de chaque chromosome ; 6° la réunion à chaque pôle de toutes ces moitiés de chromosomes en un noyau. Les deux noyaux ainsi constitués seront respectivement ceux des deux cellules filles ; chacune d'elles contiendra donc exactement la moitié de chacun des chromosomes du noyau primitif, et par conséquent le même nombre de chromosomes que celui-ci. Le noyau originel a donc donné, à chaque noyau des cellules filles, la moitié de chacun de ses chromosomes, c'est-à-dire des parties de chromatine *quantitativement* et *qualitativement* pareilles et égales.

c. *Résumé.* — La fécondation consiste donc exactement dans la fusion du noyau du spermatozoïde et du noyau de l'ovule. Ces deux noyaux réunis forment le noyau primaire de la cellule de l'embryon. Ce sont les divisions de ce noyau qui donnent naissance aux noyaux de toutes les autres cellules du corps. Ainsi chaque noyau des cellules de l'enfant contient une petite quantité de la substance nucléaire des parents. Et, d'après ce que nous venons de résumer, cette petite quantité est constituée en parties égales par la même quantité de chromatine paternelle et maternelle.

Ceci nous explique l'hérédité, nous démontre que la chromatine en est la base physique, et que chaque parent participe

d'une façon égale à la fécondation et transmet par l'hérédité la même quantité de cette base physique.

3° Rôle de la réduction chromatique. — Mais il semblerait, d'après cela, que l'enfant hérite de *tous* les caractères paternels et de *tous* les caractères maternels, et qu'il doive y avoir entassement de tous les caractères des ancêtres sans variation possible ; ainsi les êtres se ressembleraient tous, formés depuis le premier germe ou les deux premières cellules toujours par la même chromatine accumulée en totalité de générations en générations ; il y aurait invariabilité des êtres et hérédité obligatoire, fatale, de toutes les propriétés.

Or il n'en est rien, grâce au phénomène de maturation des cellules génératrices, c'est-à-dire de la réduction chromatique. Nous avons vu que chaque cellule somatique possède, dans une espèce donnée, un nombre fixe et invariable de chromosomes. Mais les cellules génératrices n'en possèdent que la moitié, de telle sorte que leur fusion donne une cellule originelle hermaphrodite ayant le même nombre de chromosomes que les cellules somatiques et dont les chromosomes se fissureront, se partageront, pour répartir une de leurs moitiés à chacune des deux cellules filles, lesquelles auront ainsi à la fois le même nombre de chromosomes que les cellules des parents et la moitié de chaque chromosome de chaque parent.

Comment se fait-il que chaque cellule génératrice n'ait que la moitié du nombre des chromosomes des cellules somatiques ?

a. *Réduction chromatique des cellules mâles.* — Les cellules-germes primordiales des éléments mâles, ne donnent naissance aux spermatozoïdes que par l'intermédiaire des spermatogonies et des spermatocytes primaires et secondaires. Pendant cette évolution il y a *réduction de la chromatine*, c'est-à-dire que finalement le spermatozoïde ne possède plus que la moitié du nombre des centrosomes des cellules du corps et des spermatogonies et spermatocytes.

b. *Réduction chromatique des cellules femelles par expulsion des deux globules polaires.* — Pour les cellules femelles, pour l'ovule, la réduction chromatique se fait par l'élimination suc-

cessive de deux masses de chromatine ou globules polaires, pendant la maturation, avant l'arrivée du spermatozoïde. Sans cette maturation, l'ovule ne pourrait être fécondé.

En résumé, les deux cellules-germes, mâle et femelle, ne sont plus, après cette réduction chromatique, que des cellules incomplètes, et c'est précisément leur union qui en fera la cellule complète, premier stade de l'embryon.

c. *Conséquence pour l'hérédité.* — Ces phénomènes expliquent que les cellules-germes après réduction chromatique soient privées d'une partie des qualités des parents ; il y a eu élimination d'une partie de cellule portant en elle des qualités ancestrales qui ne se retrouveront pas chez le descendant. Les conséquences sont les suivantes : 1° il n'y a pas accumulation dans les descendants de toutes les propriétés des ancêtres, qui, sans cela s'additionneraient dans une proportion arithmétique et donneraient rapidement des organismes d'une incroyable complexité ; 2° certaines qualités, ou au contraire certaines tares des parents ne se retrouvent pas chez les enfants et il n'y a donc pas *obligatoirement* hérédité de tel ou tel caractère. C'est ce qui explique que certaines maladies peuvent ne pas se transmettre, et que réciproquement des parents très intelligents puissent donner naissance à des enfants mal doués.

ARTICLE II

DIFFÉRENTS MODES D'HÉRÉDITÉ

On peut distinguer l'hérédité des caractères ancestraux et des caractères acquis. L'*hérédité ancestrale* est celle des caractères essentiels à l'espèce et à la race, celle qui a été constatée par les plus anciens observateurs. L'*hérédité des caractères acquis* n'a été contestée par certains biologistes tels que Weissmann que pour des raisons théoriques ; elle est universellement admise actuellement, et s'impose à l'observation pathologique. On peut distinguer encore, et c'est cette division que nous adopterons, l'hérédité *individuelle*, de *famille* et de *race* :

1° **Hérédité individuelle.** — C'est la transmission des caractères propres à l'individu. Dans quelle mesure se transmettent les caractères acquis ? Comment une modification accidentelle de l'individu peut-elle agir sur les cellules génératives pour passer aux descendants ? On peut distinguer plusieurs ordres de faits :

a. *Hérédité des maladies.* — Pour l'hérédité des maladies l'explication est, théoriquement du moins, assez simple.

S'il s'agit de maladies infectieuses, les germes où les toxines peuvent pénétrer les cellules germinatives et leur imprimer une modification pathologique qui se transmet.

Pour les maladies toxiques on conçoit de même l'imprégnation des cellules génératrices.

Pour les maladies d'organe cela devient plus difficile, mais on peut admettre que lorsqu'un organe des parents tel que le foie ou le rein est malade, les produits toxiques qui en résultent vont précisément agir sur les parties des cellules germinatives qui doivent donner l'organe similaire. C'est la théorie développée par CHARRIN. Nous ne pouvons nous étendre sur les arguments d'analogie fournis par l'étude des cytolysines ; mais nous verrons (3e partie) que, lorsqu'un organe est lésé, les produits toxiques sécrétés par ses cellules altérées vont précisément nuire au fonctionnement des cellules similaires : ainsi l'injection à un animal de ses propres globules rouges préalablement altérés peut produire des auto-hémolysines ; de même des altérations globulaires par exemple chez la mère pourront donner naissance à des produits toxiques spécifiques pour les globules des descendants.

Dans tous ces cas on peut invoquer l'hérédité par l'imprégnation des deux cellules génératrices mâle et femelle ; mais il faut ajouter l'imprégnation des cellules embryonnaires et fœtales par les produits morbides transportés par le sang de la mère et agissant dès lors en dehors de toute influence de l'élément paternel. Cette dernière forme d'hérédité est ce que l'on appelle l'hérédité utérine, opposée à la précédente qui est l'hérédité conceptionnelle.

b. *Hérédité des mutilations et des anomalies.* — En règle géné-

rale les mutilations ne se transmettent pas; c'est ainsi que la section des oreilles des bouledogues n'influe pas sur les oreilles de leurs descendants, et que la circoncision pratiquée depuis des centaines de générations chez les juifs et les musulmans n'a pas modifié le prépuce des enfants. C'est qu'il s'agit ici de modifications exercées sur l'être déjà développé et à un moment où les cellules génératrices avaient depuis longtemps, avant cette modification tous les caractères normaux. Au contraire, une modification, une anomalie survenue dès les premiers temps de la vie embryonnaire peuvent se transmettre et créer des caractères propres à certaines familles (bec de lièvre, ectrodactylie, etc.) ou à certaines races d'animaux (moutons mérinos, lapin albinos). Brown-Séquard aurait transmis héréditairement chez les cobayes l'épilepsie provoquée par la section du sympathique, mais ces expériences sont contestées.

c. *Hérédité de qualités acquises.* — Ici les faits sont en apparence plus difficiles à expliquer. On admet que certaines prédisposition intellectuelles artistiques, etc., peuvent se transmettre et cela d'autant plus que l'individu générateur les aura plus développées. Un chien de chasse, chassera mieux et plus vite s'il est issu non seulement de parents de race (hérédité ancestrale) mais de parents qui auront eux-mêmes été mieux dressés à la chasse.

Weissmann, dans sa théorie de la continuité du plasma germinatif transmis sans altération de génération en génération, niait d'une façon générale l'hérédité des qualités acquises. On ne peut concevoir, disait-il, que la dextérité acquise par la main d'un pianiste puisse se transmettre, c'est-à-dire ait impressionné le plasma des cellules germinatives. Pour Weissmann, la séparation absolue du plasma germinatif et du plasma corporel impliquait que les cellules germinatives ne puissent se modifier sous l'influence des acquisitions du plasma du corps.

Mais cet exclusivisme n'a pas prédominé. Quant à l'explication que Weissmann repousse, deux théories surtout peuvent la donner.

α) La *théorie de l'induction vitale* de M. Bard, admet que toutes

les cellules de l'organisme s'influencent continuellement les unes les autres par une action réciproque. Aussi tout caractère acquis par un ordre quelconque de cellules modifie leur équilibre, et par conséquent l'équilibre réciproque de toutes les autres cellules et notamment des cellules germinatives. Cette théorie a paru toute hypothétique à beaucoup. Nous trouvons cependant un argument puissant en sa faveur qui est le suivant.

Il est facile de constater chez les animaux inférieurs qu'après la fécondation et la conjugaison des deux cellules mâle et femelle, il se produit une première division en deux blastomères ou cellules initiales, puis en quatre, huit, seize (stade morula), trente-deux, etc. Par suite de cette division progressive se forme peu à peu l'être définitif, et, si l'on remonte alors par la pensée aux deux premiers stades de division, on voit que chacun des deux premiers blastomères n'a donné naissance qu'à une moitié de l'individu, que chacun des quatre premiers blastomères n'a donné naissance qu'au quart de l'individu, et ainsi de suite. Cependant l'expérience a montré que si l'on sépare artificiellement l'un de l'autre les deux premiers blastomères, chacun d'eux isolé donne naissance à un individu parfaitement complet quoique plus petit. Il en est de même si l'on sépare des autres l'un quelconque des blastomères et cela jusqu'au stade morula, c'est-à-dire où il existe seize blastomères. Par conséquent chacune de ces quatre, six, huit, et jusqu'à seize cellules peut donner un organisme complet si elle est isolée, ou au contraire n'en donner que la moitié, le quart, le huitième, etc., si elle est unie aux autres. On exprime ceci en disant qu'il n'y a pas de spécificité des premiers blastomères ; en tout cas nous y voyons un des plus beaux exemples de l'action réciproque des cellules germinatives entre elles et de ce que Bard a appelé l'induction vitale.

§ Une autre hypothèse a été donnée par Hillemand et Petrucci. Ils pensent que, comme le disait A. Comte, le cerveau est l'appareil de l'action des morts sur les vivants et que c'est sous l'influence du système nerveux que les cellules génératrices seraient modifiées en différents sens, selon les acquisitions céré-

brales. Il y aurait deux ordres de réflexes organiques, les uns, réflexes ordinaires, pour la protection et l'adaptation de l'individu, et les autres, que l'on pourrait appeler réflexes héréditaires, qui agiraient sur les cellules germinatives pour apporter des changements analogues chez les descendants. Cette explication est des plus suggestives pour donner confiance dans la transmission héréditaire de l'amélioration morale ou intellectuelle des dégénérés ou des criminels (hérédité régressive).

c. *Hérédité selon le sexe.* — On dit souvent que les descendants mâles subissent surtout l'hérédité maternelle et réciproquement. Mais ceci n'est pas constant. La prédominance des caractères d'un ascendant est souvent très nette mais variable. Les métis humains tiennent précisément une partie de leurs caractères de chaque parent. L'accouplement d'un père blanc avec une mère noire ne donne pas des fils noirs et des filles blanches.

d. *Hérédité des sexes.* — C'est là une question fort controversée et bien des hypothèses ont tenté d'expliquer le pourquoi de la naissance d'un mâle ou d'une femelle. Il est possible que de simples conditions physiques ou accidentelles puissent agir. Maupas a pu faire produire à volonté à l'Hydatina des mâles ou des femelles en élevant ou en abaissant la température du milieu. Le Dantec a invoqué récemment une explication basée sur la dissymétrie moléculaire des cellules germinatives, mais elle est purement hypothétique.

e. *Hérédité par imprégnation.* — Une femelle fécondée une première fois par un mâle puis d'autres fois par d'autres, pourra donner naissance à des petits ressemblant au premier père pour les fécondations produites par les autres. On cite l'exemple classique d'une jument qui couverte par un couagga produisit un hybride zébré, et plus tard couverte par un cheval arabe donna naissance deux fois encore à des poulains zébrés.

On invoque avec Cl. Bernard l'imprégnation imparfaite par le sperme du premier mâle des ovules voisins de l'ovule fécondé.

M. Bouchard soutient pour expliquer ces faits l'imprégnation maternelle totale, par la voie utéro-placentaire, par les produits spéciaux du sang du premier fœtus ; comme dans les faits

de syphilis conceptionnelle, la mère subirait l'empreinte du premier mâle par l'intermédiaire du premier fœtus.

2° Hérédité familiale. — Pathologiques ou physiologiques les caractères propres à une famille se transmettent par l'hérédité. Pour les malformations, on peut citer les familles à bec de lièvre ou à meches blanches dans les cheveux, ou à hypospadias; pour les maladies générales on peut citer : la goutte qu'on a vu transmise de génération en génération pendant des siècles à l'aîné de la famille (Garrod), l'hémophilie, les maladies nerveuses familiales, etc. ; nous retrouverons ces faits à propos des principaux exemples pathologiques.

La consanguinité par union entre parents a été accusée de produire des descendants sourds-muets ou idiots ou même des monstres. Cependant l'observation des éleveurs montre que l'accouplement entre types très purs d'une même race conduit à l'obtention de très beaux produits. Il est vrai que, d'autre part, ces produits de race pure présentent parfois précisément certaines tares accessoires qu'on n'a pas su éviter et qui se transmettent indéfiniment ; les races de chiens très pures sont plus sensibles que d'autres à certaines maladies. Ce que nous avons dit de la transmission et du renforcement par l'hérédité des caractères acquis ou pathologiques fait comprendre que ceux-ci s'accumulent d'autant mieux que la sélection se continue entre individus présentant précisément les mêmes caractères. Théoriquement si ces caractères sont parfaits les descendants seront de plus en plus vigoureux ; ce sera l'inverse si les caractères pathologiques prédominent. Cependant il est probable que le croisement des familles est préférable, car les caractères pathologiques n'étant plus les mêmes entre familles différentes sont plus facilement effacés par ces croisements.

3° Hérédité de race ou atavisme. — Celle-ci prédomine toujours et par la force naturelle des choses tend à submerger les caracteres acquis. C'est ainsi que, lorsque certains sujets d'une race sont mêlés à une autre, la descendance est tout d'abord modifiée par ces nouveaux éléments, mais au bout de quelques

générations l'action héréditaire de ces derniers s'efface et la race primitive reprend sa prépondérance. De même, au point de vue moral et intellectuel, les exceptions tendent à s'effacer par l'hérédité; les génies ne font pas souches de génies, les fils des grands hommes sont très souvent des médiocres. Cependant, de même qu'on peut créer des races, de même peuvent s'établir des races dont les penchants, les vices, les tares peuvent se transmettre par atavisme. L'influence des aïeux n'est pas un un vain mot. A. Comte a dit : « Les vivants sont gouvernés par les morts, et le seront de plus en plus. » Cette notion générale a été invoquée par les criminalistes dans des sens bien différents; les uns ont voulu y voir la suppression ou la diminution de la liberté, de la responsabilité morale. Mais la doctrine du criminel-né, œuvre surtout de Lombroso, a été sappée de toutes parts et les caractères héréditaires de la prédisposition au crime n'ont pas la signification qu'on leur avait bruyamment assignée.

Dans l'hérédité se manifestent toujours deux courants, l'un qui tend à reproduire, par une force conservatrice, les caractères ancestraux, l'autre qui tend par une force évolutrice à transformer les descendants sous l'influence des caractères artificiellement acquis par les ascendants. Dans la doctrine de Darwin, ces caractères acquis tendent à se conserver par sélection lorsqu'ils sont favorables à la résistance de l'espèce, et au contraire amènent la disparition des sujets, s'ils sont défavorables; c'est précisément ce dernier cas qui se produit pour les caractères pathologiques. Sans entrer dans la discussion des doctrines de l'évolution, il est bien certain qu'au point de vue pathologique, ces deux forces contraires de l'hérédité aboutissent au même résultat de la conservation de l'espèce par deux voies bien différentes. L'hérédité pathologique se résout en somme à la transmission de caracteres acquis. Mais, d'une part, ces caractères acquis étant défavorables à la conservation de l'espèce, la disparition rapide des générations tarées ne tarde pas à supprimer la plupart des phénomenes d'hérédité morbide, qui tendraient à l'accumulation des conditions de déchéance; d'autre part l'influence permanente de l'hérédité atavique tend à ramener les types morbides vers les types ancestraux qui sont nécessairement

des types de santé, par définition même, car sans cela ils n'auraient pas été souches de nombreuses générations. Ce double mécanisme de sélection doit nous rassurer sur l'avenir des races et ramener l'hérédité pathologique à ce qu'elle est en réalité, une hérédité accidentelle, et la mettre sous la dépendance de l'hérédité physiologique normale.

L'hérédité pathologique n'en n'existe pas moins, transitoire au cours des générations pour les tares trop graves (disparition de ces générations) ou les tares très légères (retour des générations vers la santé), mais permanente ou durables pour les tares qui sans trop compromettre la vie de l'individu tiennent à un vice de constitution organique (transmission des malformations accessoires, des diathèses, des prédispositions générales).

ARTICLE III

HÉRÉDITÉ PATHOLOGIQUE EN GÉNÉRAL

L'observation courante a démontré depuis longtemps l'hérédité des maladies; mais ce qui s'est précisé ces dernières années, c'est, avec le mécanisme de cette hérédité, la connaissance des dystrophies générales ou locales distinctes de la maladie des parents, et non spécifiques, bien que causées par elles; telles ces dystrophies d'origine héréditaire alcoolique, syphilitique, tuberculeuse, qui ne sont pas elles-mêmes de nature syphilitique ou tuberculeuse par exemple. En d'autres termes, des parents malades peuvent transmettre soit la maladie héréditaire, soit des tares organiques personnelles, soit des produits toxiques proprement dits ou des propriétés humorales qui altèrent l'organisme de leurs descendants. Enfin en dehors des cas précédents, surtout pour les maladies infectieuses, les parents peuvent transmettre ou déterminer chez leurs descendants une prédisposition à la maladie en question ou au contraire l'immunité contre elle.

On peut résumer ces données dans le tableau ci-après.

Sous l'influence d'une maladie déjà héréditaire ou personnelle et acquise, il peut y avoir hérédité :

A) Par transmission de ce qu'ont les parents eux-mêmes :

1° Maladies.
2° Produits toxiques (endogènes ou exogènes).
3° Malformations ou tares.
4° Prédisposition ou immunité (active ou passive).

B) Par production, chez les descendants, de propriétés ou d'états nouveaux n'existant pas chez les parents, mais développés chez leurs descendants sous l'influence de leurs états morbides :

1° Dystrophies générales ou locales.
2° Malformations et tares.
3° Prédisposition ou immunité active.

La transmission aux enfants des états morbides même des parents est facile à démontrer : transmission d'une maladie telle que syphilis ou tuberculose ou maladie nerveuse, transmission de produits toxiques tels que l'alcool en nature, transmission de malformations telles que le bec de lièvre, enfin transmission de l'immunité telle que la transmission de l'immunité naturelle de certaines races ou au contraire transmission de la prédisposition morbide de la race ou de la famille.

Quant à la production chez les descendants de propriétés qui n'existaient pas chez les parents, mais qui sont le fait des maladies de ceux-ci, nous pouvons citer : les malformations et monstruosités dues par exemple à l'alcoolisme des parents, les dystrophies générales causées par la tuberculose ou la syphilis (rachitisme, nanisme, débilité congénitale), les dystrophies locales ou même les lésions causées par les toxines de la tuberculose maternelle (rétrécissement mitral congénital dans la théorie de Potain et Teissier) ; enfin l'immunité qui n'existait pas chez les parents peut se produire chez les enfants, par exemple pour la syphilis, immunité active, c'est à-dire développée chez le fœtus sous l'influence des toxines maternelles.

Les altérations non spécifiques des organes du nouveau-né sous l'influence de la mère ont été étudiées par Charrin, par Nattan-Larrier. Ce dernier dans sa thèse a montré qu'un exa-

...n histologique minutieux des organes et notamment du foie ...ntrait des altérations légères (*premiers stades de l'hérédité ...aternelle*) ; CHARRIN insiste sur les troubles fonctionnels des ...anes du nouveau-né comme preuve de dystrophie.

Le mécanisme de ces divers modes d'hérédité est différent ...vant qu'il y a eu imprégnation de l'une ou l'autre cellule ...nératrice avant ou au moment de la fécondation (*hérédité ...ceptionnelle*) ou imprégnation du produit une fois la fécon...tion accomplie et dans le sein de la mère (*hérédité utérine*).

1° **Hérédité conceptionnelle.** — Elle peut dépendre à la ...is du père et de la mère, du spermatozoïde et de l'ovule.

1 Elle peut porter sur des caractères pour ainsi dire constitu...nnels des parents, soit transmis depuis longtemps eux-mêmes par hérédité, soit acquis, mais sous des influences lentes, durables et profondes. C'est ainsi qu'un fou transmettra une folie héréditaire, un goutteux la diathèse arthritique et la prédisposition à la goutte ; il s'agit de modifications profondes et durables et souvent ataviques ou familiales de la chromatine des cellules génératrices (maladies hérédo-familiales).

2 Dans un second ordre de faits, l'hérédité pathologique con...ceptionnelle peut être due à un état accidentel des cellules génératrices sous l'influence souvent passagère d'une intoxication ou d'une infection imprégnant la chromatine génératrice qui auparavant ne possédait pas ces propriétés pathologiques nouvelles. C'est le cas de l'hérédité dans les intoxications (alcool) et dans les infections (syphilis, tuberculose). La meilleure preuve qu'il s'agit là de propriétés accidentelles de la chromatine génératrice, c'est que si le père ou la mère ne sont plus soumis à l'intoxication ou guérissent de leur infection, de nouveaux enfants pourront être procréés tout à fait sains et exempts des tares précédentes : un père ou une mère guéris de leur syphilis peuvent donner des enfants sains, après avoir procréé pendant leur maladie des hérédo-syphilitiques.

Il va sans dire qu'entre ces deux modes d'hérédité conception...nelle qui sont en somme, le premier, l'hérédité des caractères ou héréditaires ou acquis par une imprégnation durable et profonde

des générations, et le second, qui est l'hérédité des caractères acquis, passagers ou accidentels, il y a toutes les transitions possibles. Dans une même race ou une même famille, l'imprégnation permanente par un toxique ou un agent infectieux peut créer une hérédité permanente à partir d'un certain nombre de générations. C'est ainsi que se sont créés par exemple, les familles de goutteux : il a bien fallu que l'auto-intoxication causant la goutte se soit installée une première fois, comme caractère acquis et accidentel puis héréditaire, jusqu'à ce que cette maladie soit devenue un caractère acquis permanent d'une hérédité presque constante.

γ) Les preuves de l'hérédité conceptionnelle abondent en clinique: hérédité des malformations, des maladies hérédo-familiales, des infections paternelles ; nous les retrouverons plus loin.

δ) Les preuves expérimentales de ce mode d'hérédité sont très nombreuses. Pasteur il y a quarante-cinq ans dans son admirable ouvrage sur les maladies des vers à soie avait établi sur des bases inébranlables : que la pébine se communique non seulement par contagion mais par hérédité; que les œufs montrent au microscope les corpuscules infectants provenant uniquement de la transmission héréditaire ; que les œufs infectés peuvent donner naissance à des vers qui portent en eux le germe de la maladie et chez lesquels cette maladie reste latente, pendant longtemps, pour ne se développer que plus tard dans les chrysalides et les papillons provenant de ces œufs ; enfin que les œufs non infectés mais issus de papillons malades ont une prédisposition ultérieure à la contagion. On trouve donc dans ce travail l'affirmation et la preuve de l'hérédité du germe, de sa transmisson évidente ou latente, enfin de la prédisposition des descendants non infectés. Dans son travail sur la flacherie des mêmes insectes, Pasteur montrait encore la prédisposition à une maladie par transmission héréditaire de la débilité d'un organe, le tube digestif, comme cela se passe chez l'homme pour la prédisposition à certaines infections intestinales, hépatiques, etc.

Pour les animaux supérieurs, où en cas de maladie de la mère, la gestation empêche de préciser si l'hérédité est conceptionnelle ou utérine, on s'est adressé au père et au sper-

matozoïde pour prouver l'hérédité conceptionnelle. En dehors les expériences de PASTEUR, la présence d'un microbe dans le corps des cellules génératrices n'a été que rarement constatée; nous verrons les expériences faites à propos de la tuberculose principalement.

Quant aux toxiques, poisons ou toxines, les observations de leur action sur le spermatozoïde, sont plus nombreuses. MAIRET et COMBEMALE en intoxiquant des chiens mâles par l'alcool ont observé que les petits de ces animaux présentent des arrêts de développement et des accès épileptiformes.

2° **Hérédité utérine**. — Celle-ci est encore plus fréquente; elle dépend uniquement de la mère. Certains ont même voulu lui refuser le nom d'hérédité en disant qu'il s'agissait à proprement parler de maladies causées chez l'embryon et le fœtus par la contagion maternelle, comme elles pourraient l'être après la naissance. De fait, la limite est difficile à tracer entre la transmission utérine des propriétés maternelles et les maladies du fœtus, causées chez lui par un germe venu accidentellement de la mère. Par exemple, un streptocoque peut provenir de la mère sans que celle-ci soit malade, et, passant au fœtus, donner une endocardite ; celle-ci sera une véritable maladie, non héréditaire puisque sa mère ne l'avait pas et provenant pourtant de celle-ci, puisque tout ce qui vient au fœtus passe par la mère. Il nous semble que la ligne de démarcation serait celle-ci : les maladies ou les lésions du fœtus seront dites héréditaires par hérédité utérine lorsqu'il s'agira de maladies, d'intoxications, ayant fait porter préalablement leur action sur l'organisme maternel. A ce titre seront dits par hérédité utérine, non seulement les maladies de la mère, mais les troubles quelconques produits chez l'enfant par suite de cette maladie (qu'il s'agisse d'une transmission similaire de celle-ci ou d'une altération de nature différente mais ayant la même origine). A ce titre, même les malformations congénitales ou les maladies congénitales pourraient être dites héréditaires par hérédité utérine. Sous l'influence des toxines ou des toxiques maternels un enfant fera d'autres lésions que sa mère, mais elles sont bien d'origine héréditaire sans être

héréditaires elles-mêmes. Par exemple le rétrécissement mitral congénital ne sera pas héréditaire en tant que lésion mais héréditaire d'origine ; la maladie de cœur n'aura pas été transmise, mais ce qui aura été transmis, ce sont les toxines tuberculeuses.

L'observation de l'hérédité utérine est plus facile à cause de la durée de la gestation et de la possibilité de produire à volonté une intoxication ou une infection chez la mère pendant tout le cours de la grossesse.

Les modifications du milieu nutritif et, dans l'espèce, du milieu maternel sont prouvées non seulement par la clinique, mais encore par l'expérimentation.

a. *Animaux inférieurs.* — Hertwig a étudié l'action des modifications du milieu liquide sur des œufs d'oursins ou de grenouilles : les premiers présentaient des anomalies de la division nucléaire; la présence du chlorure de sodium dans l'eau baignant des œufs de grenouilles amenait l'arrêt de développement ou la naissance de monstres suivant la dose du sel. Pouchet et Chabry, élevant des oursins dans de l'eau privée de chaux, ont ainsi empêché la formation des spicules calcaires. Herbst a élevé des Pluteus dans de l'eau additionnée de divers sels : les monstres produits différaient entre eux selon la qualité des sels ; par exemple les sels de potasse et de lithine produisaient des monstres différents.

b. *Animaux supérieurs.* — En expérimentant sur les œufs des oiseaux, l'action de la chaleur, Fol et Varenski, Dareste ; effets des vapeurs d'alcool, Féré on a obtenu des anomalies de développement et des monstres.

Gley et Charrin avec la toxine pyocyanique ont obtenu chez les cobayes et les lapins soit l'avortement, soit des dystrophies variées. Charrin a repris ces expériences sur une vaste échelle et chez les enfants nés de mères malades a observé, à part les maladies héréditaires, toute la série des altérations depuis les malformations jusqu'à la simple débilité congénitale avec inaptitude à la digestion, à la nutrition, à la calorification normales.

c. *Rôle du placenta, substances transmises.* — Le placenta est

un filtre imparfait qui laisse passer non seulement les toxines, les toxiques et autres substances solubles, mais encore les microbes.

D'après les observations et la loi de BRAUEL-DAVAINE, les microbes et notamment ceux du charbon ne seraient pas transmis de la mère au fœtus. Ceci est trop absolu : STRAUSS et CHAMBERLAND montrèrent que la bactéridie charbonneuse traverse souvent le placenta ; le même fait a été démontré pour le bacille typhique (CHANTEMESSE et WIDAL), le pneumocoque (NETTER), le streptocoque (CHAMBRELENT et SABRAZÈS), le bacille de la morve (CADÉAC et MALLET), le spirille du typhus récurrent (SPITZ), l'hématozoaire du paludisme (BOUZIAN).

L'état du placenta et la race du sujet ont une grosse influence sur ce passage. Les germes ne passent qu'en petit nombre et pas toujours ; il faut une infection intense de la mère. MALVOZ admet l'existence constante de lésions placentaires lorsque le fœtus est infecté. SABRAZÈS et CHAMBRELENT ont au contraire trouvé le placenta histologiquement sain chez des lapines infectées par le streptocoque et ayant transmis ce germe au fœtus.

La difficulté vient de ce que, comme l'a démontré M. DUVAL, les dispositions sont absolument différentes dans le placenta des divers animaux, et même chez le même animal selon la phase de la gestation ; les expériences des auteurs n'ont pas toujours tenu compte de ces points et l'on ne pourrait pas toujours appliquer à la femme les expériences sur les femelles d'animaux. Le placenta humain présente une barrière entre les circulations fœtale et maternelle moins renforcée que chez les ruminants (où il y a deux parois capillaires et deux couches épithéliales) et davantage que chez les rongeurs.

La transmission ou l'arrêt, par le placenta de la femme, de substances du sérum maternel facilement décelables dans le sérum du nouveau-né si elles ont traversé (substances immunisantes, agglutinines), éclaire la complexité du problème. Ces substances ne passent pas en général ou bien en très faibles proportions, et le sérum du fœtus en renferme beaucoup moins que celui de la mère (voyez hérédité de l'immunité, 3e partie).

En somme le placenta est une barrière pour les microbes et

pour un grand nombre de substances du sang maternel, mais cette barrière peut être forcée surtout lorsque le sang maternel est surchargé de ces produits qui passent alors en petite quantité.

Les altérations placentaires favorisent évidemment ce passage. Les belles expériences de CHARRIN et DUCLERC ont montré que l'imperméabilité placentaire est diminuée lorsqu'on injecte a une femelle pleine un poison ou une toxine.

ARTICLE IV

HÉRÉDITÉ DE CERTAINES MALADIES EN PARTICULIER

Nous étudierons à la lumière des données précédentes l'hérédité dans un certain nombre de maladies, en nous rappellant qu'il peut y avoir transmission soit des maladies elles-mêmes, soit d'autres altérations causées par elles. Le premier mode est représenté surtout par les maladies hérédo-familiales.

§ 1. — MALADIES HÉRÉDO-FAMILIALES

Dans ces maladies le facteur hérédité semble jouer le rôle principal sinon le rôle unique; le sujet est porteur dès sa naissance d'une tare qui aboutira inévitablement au développement d'une maladie déterminée et toujours la même; c'est une hérédité similaire.

1° Définition. — Elles ont été appelées aussi maladies familiales (CHARCOT, LONDE, MARIE LORRAIN); affections ovulaires (ROGER); maladies d'évolution (LONG); maladies héritées (JENDRASSIK); maladies fraternelles (FÉRÉ).

On peut les définir : celles qui se développent chez plusieurs enfants d'une même génération ou de plusieurs générations successives sans changer de forme, débutant à peu près au même âge, et se manifestant comme des conséquences pour ainsi dire nécessaires et naturelles du développement. C'est pour cela qu'il ne faut pas faire entrer dans leur cadre les maladies ni

les dystrophies qui sont dues à des imprégnations intra-utérines. Il faut considérer les maladies hérédo-familiales comme existant en puissance dans le germe (maladies ovulaires de ROGER) et rendues évidentes par le développement ultérieur du sujet.

2° Différentes maladies hérédo-familiales. — Tout d'abord, y a-t-il une différence entre les maladies familiales et les malformations présentant les mêmes caractères héréditaires. Il n'y a pas de différence pathogénique; dans les deux cas il s'agit d'altération primitive de la chromatine génératrice. Il n'y a pas non plus de différence de nature; dans les deux cas il s'agit certainement d'altérations d'organes. Mais en cas de malformation cette altération est visible dès la naissance et se manifeste fonctionnellement dès ce moment; tandis que les autres ne se manifesteront qu'à un moment du fonctionnement de l'organe.

a. *Système nerveux.* — Les maladies hérédo-familiales du système nerveux sont les mieux étudiées et les plus nombreuses. Nous ne pouvons donner ici qu'une énumération. Tous les points du système nerveux peuvent être le siège de ces maladies. Plusieurs d'entre elles se rapprochent beaucoup d'autres maladies nerveuses et ne s'en distinguent parfois que par des différences de lésions, parfois même simplement par le caractère hérédo-familial. La maladie de FRIEDREICH ressemble à l'ataxie locomotrice, mais la syphilis n'est pas en jeu, les lésions portent non seulement sur les cordons postérieurs mais sur les cordons latéraux et leur type histologique est spécial. L'hérédo-ataxie cérébelleuse de MARIE ressemble à la précédente, mais il y a des lésions du cervelet. Nous devons citer encore la paraplégie spasmodique familiale de STRÜMPEL, LORRAIN, la diplégie cérébrale familiale de FREUD qui est à séparer de la maladie de LITTLE et de toutes les diplégies infantiles non familiales, la chorée chronique héréditaire (voir LANNOIS, thèse d'agrégation, Paris 1886). On a signalé des formes intermédiaires entre tous ces types, entre la maladie de FRIEDREICH et l'ataxie cérébelleuse (LONDE, LENOBLE et AUBINEAU, THOMAS et ROUX), entre la diplégie cérébrale et la paraplégie familiale (HIGIER) entre celle-ci et l'hérédo-

ataxie (LORRAIN, PAULY et BONNE). On a signalé aussi des types hérédo-familiaux simulant la sclérose en plaques (CESTAN et GUILLAIN, BRISSAUD), présentant les symptômes de la syringomyélie (FERRANINI).

CHARCOT a étudié les paralysies bulbaires progressives infantiles et familiales. Les maladies mentales sont souvent familiales, notamment certaines psychoses systématisées : démence juvénile, folie périodique. Il en est de même de l'idiotie. On a signalé comme familiales des atrophies myélopathiques (BEEWER) la névrite interstitielle hypertrophique et progressive (DÉJERINE et SOTTAS).

Du côté des organes des sens, le daltonisme est une des maladies familiales les mieux observées. HORNER a publié l'histoire très curieuse d'une famille daltoniste, où il n'y en avait pas moins de cinq, sur quinze cousins germains à la septième génération observée. La surdi-mutité est aussi une affection souvent familiale; on a décrit aussi le même caractère pour certains ptosis, ophtalmoplégies, atrophie du nerf optique, etc.

b. *Muscles.* — Il y a des amyotrophies et des paralysies d'origine hérédo-familiale.

Le type le plus connu depuis DUCHENNE est celui des myopathies progressives familiales. Dans ce groupe les caractères communs de la maladie sont de se porter sur certains groupes musculaires et de se développer à un certain âge: mais il y a une assez grande variété symptomatique selon le territoire musculaire frappé et la marche de l'affection; les types les plus connus sont ceux que l'on appelle du nom des auteurs ; types LEYDEN-MŒBIUS, juvénile de ERB, facio-scapulo huméral de LANDOUZY-DÉJERINE, type ZIMMERLIN. Le type CHARCOT-MARIE est peut-être d'origine médullaire et forme une transition avec les myélopathies familiales. Parmi les différentes myoclonies il y en a un grand nombre de familiales.

c. *Autres organes.* — Parmi les maladies hérédo-familiales portant sur les différents viscères il faut citer surtout les maladies des reins (polyurie familiale, albuminurie familiale de LONG), les maladies du foie (cholémie familiale de GILBERT), les maladies de la peau (ichtyose, nævi, dermatites hérédo-fami-

iales), des os (exostoses multiples, achondrophasies, etc.).

Une des plus typiques parmi les maladies familiales est l'hémophilie. GRANDIDIER a pu réunir 657 cas dans 250 familles seulement : elle se propage surtout par la mère mais frappe surtout les mâles.

§ 2. — HÉRÉDITÉ NERVEUSE

L'hérédité nerveuse est l'aptitude à faire éclore des affections nerveuses conférée à un organisme par des générateurs placés dans les mêmes conditions d'hérédité ou soumis à certaines influences pouvant agir sur le système nerveux (RAYMOND).

Il y a lieu en somme de distinguer trois cas dans l'hérédité nerveuse.

1° **Hérédité directe.** — La maladie nerveuse se transmet intégralement : les *maladies nerveuses hérédo-familiales* en sont le type (voir plus haut). De même la folie, le délire chronique, les impulsions (impulsion au suicide), l'épilepsie, l'hystérie sont héréditaires et se transmettent intégralement.

L'observation clinique courante à noté ces faits dès l'antiquité.

2° **Hérédité de prédisposition.** — A côté des faits précédents, il y a très souvent transmission d'une faiblesse congénitale d'une prédisposition du système nerveux à faire des réactions morbides à l'occasion des moindres causes. Les enfants d'une hystérique feront facilement de la méningite, de la chorée dans l'enfance, du tabes ou de la paralysie générale s'ils ont plus tard la syphilis ou d'autres causes d'intoxication.

La *famille nevropathique* a été longuement étudiée par tous les spécialistes et l'école de la Salpêtrière. Les manifestations de cette hérédité ne sont pas directes et invariables, mais au contraire multiples et variables selon les causes, leur intensité, le moment de leur application, etc.

3° **Hérédité des conditions d'intoxication nerveuse.** — CHARCOT a créé le nom de neuro-arthritisme. Il y a une liaison étroite entre l'arthritisme et les maladies nerveuses, car d'une part les arthritiques ont souvent un système nerveux fort déve-

loppé et plus sensible, et d'autre part l'auto-intoxication est une source permanente de troubles nerveux.

Or nous avons vu que l'arthritisme est héréditaire. Mais dans la famille arthritique, à côté des goutteux, des graveleux, des obèses, des rhumatisants, on verra des hystériques, des neurasthéniques, des choréiques. L'hérédité dans ces cas n'est pas similaire, mais les faits s'expliquent fort bien par l'hérédité de la double prédisposition aux troubles nerveux et à l'auto-intoxication.

§ 3. — Hérédité des maladies arthritiques

Bouchard a montré de façon magistrale les relations entre toutes les maladies de la *famille arthritique*. Le lien commun c'est le ralentissement de la nutrition.

Le diabète, l'obésité, la goutte, la gravelle, la lithiase biliaire, etc., s'observent dans une même famille.

L'étude des *parentés morbides* sur plus de 10.000 cas a montré à Bouchard les *affinités* entre ces maladies. Ce qui caractérise cette méthode c'est « la démonstration de ce fait que, dans l'obésité par exemple, il y a proportionnellement plus de cas de lithiase urique que dans l'ensemble des maladies autres que l'obésité ».

Réciproquement « il y a cinq fois plus d'obèses chez les hommes atteints de lithiase urique que chez les malades non graveleux » (Bouchard).

Cette parenté morbide se retrouve chez les ascendants. L'hérédité des prédispositions morbides et des diathèses soutenue par Bazin et G. de Mussy, a été mise en pleine lumière par M. Bouchard dans ses travaux sur les maladies par ralentissement de la nutrition. Chez les lithiasiques biliaires on retrouve dans les antécédents héréditaires : 45 fois sur 100 le rhumatisme, 40 fois le diabète, 35 fois l'obésité, 30 fois la goutte, etc... L'obésité est héréditaire ; de même le diabète, la goutte. Garrod cite une famille ou pendant plusieurs siècles l'aîné fut atteint de la goutte. Montaigne dans ses sssais se cite comme exemple de l'hérédité de la gravelle, son père ayant été comme lui atteint de la pierre.

Les maladies de cette famille peuvent se transmettre par hérédité similaire (hérédité de la forme même dans laquelle l'arthritisme s'est révélé chez les parents) ou dissemblable (hérédité des maladies de la même famille). Un goutteux engendrera des enfants soit goutteux eux-mêmes, soit lithiasiques, ou diabétiques, etc.

Ce qui se transmet en somme, c'est surtout la diathèse, la prédisposition morbide, la tendance au ralentissement de la nutrition : les causes secondes détermineront la forme.

§ 4. — Hérédité dans les maladies infectieuses

C'est dans les maladies infectieuses que l'hérédité est à la fois la plus complexe et la plus intéressante à étudier. On y trouve tous les modes d'hérédité, conceptionnelle et utérine, hérédité de la maladie ou des dystrophies produites par elles, hérédité de la prédisposition ou au contraire de l'immunité. On peut aussi les étudier expérimentalement avec une plus grande certitude lorsqu'on possède et peut cultiver le germe incriminé.

En résumé, l'hérédité dans les maladies infectieuses peut déterminer soit la même maladie, soit des lésions, des dystrophies non spécifiques bien que produites par la maladie des ascendants, soit la prédisposition ou l'immunité.

Au point de vue de la maladie héréditaire il peut y avoir : transmission de la maladie elle-même ou transmission de conditions organiques qui influeront sur elle d'une façon, soit favorable, soit défavorable (immunité ou prédisposition). Nous avons groupé tous ces faits dans le tableau suivant.

HÉRÉDITÉ DANS LE CAS DE MALADIE INFECTIEUSE

Transmission héréditaire (conceptionnelle ou utérine)	*a* Des *tares organiques* (toujours conceptionnelles) : (Constitution générale. (Tares acquises. *b*. Des *maladies* ou de *leur germe*. *c*. Des *produits toxiques infectieux*. α) prédisposants. β) immunisants. *d*. Des *propriétés humorales*.

ce qui aboutit aux états suivants :

I. — Au point de vue de la maladie héréditaire

1° Transmission *de la maladie* (*du germe*).
2° Transmission de *conditions favorables à la maladie.*
a. Constitution prédisposante générale des parents.
α) d'origine ancestrale.
β) acquise par eux.
b. Produits solubles prédisposants spécifiques { toxiniques. / humoraux.
c. Produits solubles toxiques débilitants non spécifiques.
d. Production de *lésions ou de dystrophies favorisant la maladie*
3° Transmission de *conditions défavorables à la maladie* (hérédité de l'*immunité*).

II. — Au point de vue d'autres maladies

1° Création de *lésions non spécifiques*, bien que causées souvent par les toxines spécifiques des ascendants (rétrécissement mitral).
2° Création d'*états dystrophiques généraux*.
3° Création de *méiopragies spéciales* (rein, sang), se manifestant par exemple par : albuminuries, chlorose, etc.

Nous allons prendre comme types de maladies infectieuses héréditaires la tuberculose et la syphilis.

1° Hérédité de la syphilis. — *A.* Modes d'hérédité. — Dans l'hérédité de la syphilis il faut comprendre quatre ordres de faits. Des parents syphilitiques peuvent transmettre : 1° la syphilis elle-même dite héréditaire, soit congénitale (accidents débutant dès la naissance ou ayant entraîné l'avortement par suite des lésions du fœtus), soit tardive (accidents se développant beaucoup plus tard chez le sujet bien qu'avec tous les caractères spécifiques) ; 2° des dystrophies générales ou partielles ou des malformations congénitales ; 3° des accidents para-syphilitiques (Fournier) ; 4° peut être l'immunité (loi de Profeta).

Les accidents non spécifiques de la syphilis héréditaire ont été spécialement étudiés récemment par E. Fournier. Ils consistent soit en une cachexie aboutissant à l'inaptitude à la vie, soit en malformations congénitales diverses, soit en troubles généraux ou locaux, se manifestant dans le premier cas sous les allures de l'infantilisme ou du rachitisme, dans le second par des alté-

rations du crâne, des dents, du thorax, des vertèbres, du bassin, du système nerveux, etc. L'ensemble de ces altérations prédispose d'ailleurs le sujet à toute une série d'autres affections (état scrofuleux des hérédo-syphilitiques).

B. Mécanisme de l'hérédité du virus syphilitique lui-même. — Actuellement que l'on connaît le germe très probable de la syphilis, on possède déjà des notions précises sur ce qui est transmis au fœtus. C'est le tréponème de Schaudinn que l'on trouve en grande abondance dans les humeurs des enfants syphilitiques. Mais depuis longtemps l'observation clinique avait fait de l'hérédité de la syphilis un de ses sujets de prédilection, étant donnée d'ailleurs l'importance capitale de cette question (Diday, Neumann, Finger, et A. Fournier). On peut envisager le probleme non seulement au point de vue de l'enfant mais aussi de la mère qui peut recevoir la syphilis par l'intermédiaire de son produit de conception.

a. *L'enfant*. — La transmission du virus syphilitique peut se faire par le père ou par la mère.

La contamination par le père est toujours une syphilis conceptionnelle. La preuve de la possibilité de la contamination exclusivement par le père est donnée par les faits suivants : 1° l'enfant peut être contaminé sans que sa mère le soit ; 2° un père syphilitique marié à une femme saine peut avoir des enfants syphilitiques pendant la période de maladie et avoir ensuite des enfants sains pendant une période de traitement spécifique.

La contamination par la mère à l'exclusion du père peut être ou conceptionnelle (par l'ovule), ou utérine (dans le cours de la grossesse). La contamination pendant la grossesse est possible très peu de temps après le chancre initial : une mère qui contracte un chancre à la fin de la grossesse et qui n'a d'accidents secondaires qu'après la naissance de l'enfant peut cependant lui avoir transmis le virus (observation clinique très démonstrative de Finger). Cette transmission post-conceptionnelle n'est pas fatale, mais elle est d'autant plus probable, que la syphilis acquise par la mère l'a été dès le début de la grossesse.

D'ailleurs en général l'hérédité de la syphilis n'est pas fatale,

à quelque degré que soit la syphilis des parents. Toutes choses égales, la syphilis de la mère est la plus dangeureuse à cause du double mode de contamination.

D'après PROFÉTA l'enfant pourrait parfois être immunisé congénitalement par la syphilis de ses parents.

b. *La mère.* — Il ne s'agit pas ici d'hérédité mais c'est le problème exactement inverse de l'hérédité utérine. Un fœtus devenu syphilitique par le père peut agir sur l'organisme maternel par voie placentaire comme la syphilis de la mère pouvait agir sur lui.

La mère peut être contaminée par son fœtus syphilitique sans l'avoir été par le père. Mais certains auteurs tout en admettant cette possibilité pensent que l'infection de la mère peut aussi être d'origine spermatique et dans ce cas les lésions initiales maternelles resteraient latentes (utérus ou trompes).

La mère peut recevoir aussi, d'après la loi de COLLES, l'immunité par son enfant syphilitique sans avoir été contaminée par lui; dans ce cas, une mère, sans avoir présenté d'accidents syphilitiques, peut allaiter son enfant syphilitique sans l'être elle-même. Mais cette loi souffre de nombreuses exceptions.

2° Hérédité dans la tuberculose. — Nous avons à considérer l'hérédité directe ou l'hérédité de la maladie et l'hérédité indirecte ou des tares organiques créées par la maladie des parents.

A. HÉRÉDITÉ DIRECTE DE LA TUBERCULOSE. — Le bacille de la tuberculose peut-il être transmis aux enfants.

Ce qui rend difficile le problème de l'hérédité de cette maladie elle-même, c'est la grande facilité de la contagion tuberculeuse après la naissance, de sorte qu'on ne peut ordinairement pas savoir si un jeune enfant tuberculeux l'est par hérédité directe ou par contagion ultérieure. Ceci est capital pour la prophylaxie. Les partisans de la contagion voudraient soustraire dès sa naissance l'enfant des tuberculeux à ses parents (œuvre de GRANCHER), ce qui paraîtrait moins utile si l'enfant avait déjà le plus souvent hérité du germe même.

a. *Infection conceptionnelle.* — Elle est très discutée et n'est pas aussi facile à prouver que pour la syphilis.

Le sperme renferme-t-il des bacilles? GAERTNER a montré que oui, chez des cobayes inoculés avec des cultures de bacilles dans les testicules, ou infectés à doses massives par voie générale sans lésions génitales; mais ce sont là des conditions exceptionnelles. Le sperme n'est pas virulent en dehors de ces deux cas; d'ailleurs la tuberculose génitale primaire de la femme, d'origine maritale, est rare, alors qu'elle est fréquente chez les femelles cobayes dont les mâles ont été inoculés dans les testicules. En tout cas GAERTNER n'a pas réussi dans ses expérience à obtenir un petit contaminé exclusivement par le père. On n'a pas encore « la preuve qui établisse qu'un fœtus puisse être procréé tuberculeux par son père ». (GRANCHER et HUTINEL.)

L'origine maternelle conceptionnelle est également douteuse. BAUMGARTEN la croit fréquente et soutient l'hérédité de la graine. Mais dans tous les cas de lésions tuberculeuses congénitales (homme ou animal) les fœtus avaient au moins quatre mois; ils pouvaient avoir été infectés par voie placentaire.

b. *Tuberculose congénitale.* — Qu'elle se produise par voie conceptionnelle, ou placentaire pendant la grossesse, la présence de lésions ou de bacilles tuberculeux chez le fœtus ou le nouveau-né est certaine. On connaît une vingtaine d'observations probantes de lésions tuberculeuses du fœtus ou du nouveau-né (Kuss). On peut trouver aussi des *bacilles sans lésions apparentes;* LANDOUZY et H. MARTIN ont prouvé ce fait chez l'homme et GAERTNER l'a établi par ses expériences chez la souris. Cela élargit et complique le problème, car ces bacilles de passage peuvent rester latents pendant longtemps sans créer de lésions *apparentes* et être la source des tuberculoses consécutives de l'enfant ou même de l'adulte; BAUMGARTEN soutient la transmission fréquente du germe et sa latence pendant de longues années. Si les germes sont très nombreux et virulents: tuberculose congénitale; s'ils le sont moins: bacillose latente.

Les preuves pour ou contre la fréquence de ce processus sont difficiles. L'épreuve de la tuberculine s'est montrée négative chez les nouveau-nés de parents tuberculeux (SCHREIBER, HUTINEL,

Toledo). Le séro-diagnostic ne prouve rien, car le sérum des enfants n'est presque pas agglutinant même s'ils sont tuberculeux (Descos) ; le sérum des nouveau-nés même issus de mères tuberculeuses à sérum agglutinant s'est montré dépourvu de cette propriété (Romberg, Descos) sauf de rares exceptions.

L'inoculation du sang placentaire, positive quelquefois lorsque le fœtus est mort, a été négative toutes les fois que l'enfant est resté vivant ; mais ceci ne prouve pas grand'chose dans les cas négatifs car le bacille pouvait ne plus être dans la circulation, mais demeurer fixé dans les organes.

En somme la *tuberculose congénitale est incontestable mais très rare*. Les deux théories opposées de l'hérédité fréquente du germe (Baumgarten) et de l'hérédité seule du terrain avec contagion secondaire après la naissance de l'enfant par ses parents restent en présence, mais la première trouve de moins en moins d'arguments et de défenseurs.

B. Hérédité indirecte. — Celle-ci est très fréquente. Les parents tuberculeux communiquent à leurs enfants par imprégnation toxique, ou par suite de leurs tares personnelles acquises, de nombreuses tares, dystrophies locales ou générales.

L'hérédo-tuberculose, comme l'hérédo-syphilis se manifeste alors par des lésions non spécifiques, d'origine toxique, ou des troubles fonctionnels, et une prédisposition à la tuberculose par dystrophie générale et peut-être par transmission de produits solubles prédisposants.

Potain, Teissier ont montré l'origine tuberculeuse toxinique du rétrécissement mitral congénital.

Charrin, Landouzy, à l'hôpital et au laboratoire ont longuement étudié ces dystrophies. Les rejetons de tuberculeux sont souvent des ralentis et des refroidis dès leur naissance ; ils prennent peu de poids, sont athrepsiques, font facilement de l'hypothermie. A ce moment et plus tard leur foie, leur glycogenèse, leur thermogenèse fonctionnent mal. Quelquefois le mauvais fonctionnement des organes ne se manifeste que par la toxicité plus grande de leurs urines. Plus tard ce seront des enfants malingres, scrofuleux, rachitiques parfois. A la puberté ils feront de la chlorose, ou de la tuberculose pulmonaire.

Nattan-Larrier a précisément montré histologiquement que les *premiers stades de l'hérédité maternelle* étaient des lésions cellulaires du foie chez le fœtus.

Charrin invoque le passage par le placenta soit des toxines tuberculeuses elles-mêmes, soit des substances toxiques élaborées par la mere infectée, soit enfin la formation chez le fœtus de substances anormales et toxiques fabriquées par des cellules issues de cellules maternelles plus ou moins avariées.

CHAPITRE III

TÉRATOLOGIE, PATHOLOGIE DE L'EMBRYON

La *tératologie* est la science qui traite des *monstruosités*. Un *monstre* est un être qui naît avec une conformation organique différente de celle qui caractérise son espèce; cette conformation monstrueuse est donc accidentelle. La *tératogénie* recherche les causes de ces accidents. La tératologie est donc constituée, dans son ensemble, par l'*histoire des êtres anormaux et de leur développement*. Nous ferons du terme *anomalie* le synonyme de monstre, avec toutefois une légère atténuation de la signification de ce dernier; l'anomalie est une monstruosité légère, mais il n'y a pas de limite à établir entre l'anomalie simple et la monstruosité.

ARTICLE PREMIER

DÉFINITION. GÉNÉRALITÉS

La tératologie étant l'étude des déviations du type spécifique ne s'applique guère qu'aux êtres relativement supérieurs. Plus on descend dans l'échelle de la vie, moins le type spécifique de l'espèce est déterminé et plus la tératologie se rapproche de l'état normal. Plus au contraire on monte vers l'homme, plus l'espèce est spécifiée, plus la monstruosité est rare et due à des causes précises, plus la tératologie devient une science précise.

1° Définition. — Nous pouvons déjà délimiter la tératologie et la définir autrement que nous ne l'avions fait au début.

On doit distinguer dans la vie de tout animal, avant sa naissance ou avant l'éclosion, deux périodes bien distinctes.

La première période commence à la fécondation de l'ovule, lorsque l'être est encore unicellulaire, jusqu'au moment où les organes sont formés, c'est la *période embryonnaire*. Chez l'embryon il n'existe pas encore d'organes susceptibles d'avoir une fonction, il n'y a que des organes en formation; les organes ne réagissent pas les uns sur les autres, ne sont pas solidaires; tout se réduit à la vie des cellules primitives uniquement employées à faire de nouvelles cellules. La seconde période est la *période fœtale* : les organes sont formés, ils réagissent déjà les uns sur les autres; le fœtus, en un mot, est l'image fidèle de l'être futur; c'est une simple période d'accroissement. En général la première période est très courte : chez les oiseaux elle n'occupe que les premiers jours de l'incubation; chez l'homme elle se termine à peu près à la fin du deuxième mois.

Les causes pathogéniques ont des effets bien différents suivant qu'elles agissent sur l'embryon ou sur le fœtus. Les maladies du fœtus, être déjà organisé, se rapprochent beaucoup, quant aux résultats, des maladies de l'enfant; les maladies de l'embryon, au contraire, entravent la formation des organes, produisent des arrêts de développement, des malformations, des monstruosités.

La monstruosité d'une partie du corps n'est donc par la conséquence d'une maladie de cette partie, c'est cet état monstrueux qui constitue la maladie.

La tératologie n'est donc autre chose que la pathologie générale de l'embryon et doit être ainsi limitée ; toute cause agissant, après la formation des organes, sur le fœtus, n'est pas à proprement parler une cause tératologique, elle ne peut produire que des difformités.

On peut même dire que les causes tératologiques agissent presque exclusivement au *début de la période embryonnaire*, alors que l'être est composé d'un petit nombre de cellules.

Un des grands intérêts de la tératologie réside dans ce fait que c'est un chapitre de pathologie générale, dans ce que ce mot de « générale » a de plus exact. Les causes tératologiques agissant à une période où tous les êtres sont à peu près semblables, produisent des effets très comparables dans toute la

série animale, absolument comparables, en tout cas, si on s'en tient aux vertébrés.

2° Quelques notions d'embryologie normale. — Voici rapidement esquissées les premières phases du développement d'un embryon de vertébré. L'œuf, l'ovule est constitué par une seule cellule. Après fécondation, le vitellus se segmente pour donner naissance à de nombreuses cellules filles; celles-ci s'ordonnent à la périphérie d'une cavité qui s'appelle cavité de segmentation; l'ensemble de l'embryon, à cette période, constitue la *blastula*, c'est-à-dire une sphère creuse à parois continues cellulaires. Puis une partie de cette paroi sphérique est refoulée, s'invagine dans la cavité et va s'appliquer contre la face interne du reste de la paroi, au point de supprimer la cavité de segmentation : on a alors la *gastrula*, espèce de sac dont l'ouverture est appelée bouche primitive et dont la cavité a reçu le nom d'intestin primitif. Ce sac est formé de deux couches cellulaires, le feuillet externe ou *ectodermique* et le feuillet interne ou *endodermique*. Le feuillet externe donnera naissance aux productions ectodermiques (peau, système nerveux...) et le feuillet interne aux organes endodermiques (intestin...). Bientôt un troisième feuillet s'interpose entre les deux premiers, c'est le feuillet moyen ou *mésoderme*. Il est lui-même formé de deux feuillets secondaires séparés par une simple fente : l'externe ou *somatopleure* s'accolera à l'ectoderme pour former la paroi thoraco-abdominale; l'interne ou *splanchnopleure* s'accolera à l'endoderme pour former la paroi intestinale; la fente deviendra la cavité pleuro-intestinale. L'embryon comprend en somme à cette période quatre feuillets. Le système nerveux se développera aux dépens de l'ectoderme par un épaississement (*plaque médullaire*) qui forme d'abord une gouttière puis se convertit en tube fermé.

Ce développement diffère si peu d'une classe de vertébrés à l'autre, que Baer déclarait ne pouvoir reconnaître, sans consulter les étiquettes, dans sa collection, les embryons de lézards, d'oiseaux ou de mammifères. On comprend dès lors l'identité des dispositions tératologiques, qu'on s'adresse à l'homme ou au poulet. Cette analogie entre les monstruosités des vertébrés a

tres grand avantage, elle permet les études de tératologie de comme en expérimentant sur le poulet.

Une autre conséquence à tirer des considérations embryologiques précédentes est la possibilité de la régénération, au moins partielle, de certains organes lésés chez l'embryon. L'embryon humain est comparable à un animal à sang froid et pendant une certaine période, il peut, par repullulation cellulaire, par bourgeonnement, régénérer certains de ses organes. Il régénère en partie un membre comme le têtard régénère sa queue et la salamandre adulte une patte. On verra plus loin l'importance de cette constatation pour l'explication de certaines monstruosités.

ARTICLE II

TÉRATOGÉNIE

La *tératogénie* est constituée par l'étude des causes des monstruosités. La reproduction artificielle des monstruosités par l'exposition de l'embryon aux causes tératogéniques constitue la *tératogénie expérimentale*.

Bien des causes peuvent agir sur le développement de l'embryon; seule l'expérimentation pouvait nous renseigner à ce sujet.

1° **Expérimentation.** — a. *Premières tentatives.* — Les premières tentatives de tératogénie expérimentale appartiennent à Etienne G. Saint-Hilaire. Ce sagace observateur laissait des œufs de poule dans la couveuse pendant trois jours puis les secouait, les vernissait, etc. Il n'obtint aucun résultat, ce qui est facile à comprendre puisque la période embryogénique était terminée au troisième jour, lorsqu'il faisait agir des causes perturbatrices.

Plusieurs auteurs s'essayèrent dans la même voie, avec peu de succès également.

Panum (1860), Lereboullet (1855-1864), le premier sur des œufs de poisson, font agir différents moyens et ne concluent

pas. LOMBARDINI (1868) fait agir l'électricité sur des œufs de quatre à neuf jours et n'obtient naturellement aucun résultat.

On peut dire que c'est DARESTE qui a créé la tératogénie expérimentale. Il lui a consacré tous ses instants depuis 1885 jusqu'à sa mort (1898).

b. *Expériences de Dareste.* — Pour ses études, DARESTE s'est adressé uniquement à l'œuf de poule qui a le double avantage d'être aussi facile à se procurer que commode à faire éclore dans la couveuse artificielle. Nous savons que l'embryon de tous les vertébrés est à peu près semblable; les conclusions obtenues avec le poulet seront donc applicables à tous les mammifères et à l'homme. DARESTE a obtenu des milliers de monstres en mettant en incubation près de 20 000 œufs. Rappelons que la période embryologique est très courte chez le poulet, elle ne dure guère que trente-six heures à deux jours. C'est pendant ce court espace de temps qu'il faut mettre l'œuf dans des conditions anormales.

Les causes perturbatrices utilisées par DARESTE ont été les suivantes : variations dans la température ambiante, modifications de la respiration (vernissage des œufs), changement de positions (position verticale), agitation, etc.

Les monstres ainsi obtenus doivent être étudiés à toutes les périodes de leur développement, depuis la fin de la période embryogénique jusqu'à leur naissance; beaucoup d'ailleurs succombent de bonne heure dans l'œuf.

La tératologie expérimentale a en outre le grand avantage de multiplier à volonté les cas, naturellement assez rares, de monstruosités, et de faire ainsi disparaître une grande source de difficultés dans les recherches. Alliée à l'embryologie normale, elle en a reçu les plus grands secours et lui a rendu réciproquement quelques services. L'étude du système nerveux des Otocéphales n'a-t-elle pas permis à M. DUVAL (1881) de comprendre, avant les recherches histologiques récentes, la direction dans laquelle se développent les nerfs sensitifs, à partir du ganglion spinal ?

c. *Expériences de Féré.* — Plusieurs expérimentateurs ont suivi la voie tracée par DARESTE. Il faut surtout citer FÉRÉ

ui, dans d'innombrables notes à la Société de Biologie a surtout étudié l'action des toxiques sur l'évolution de l'œuf de poule. Citons parmi les substances injectées dans l'œuf ou aux vapeurs desquelles l'œuf a été exposé : l'alcool, l'éther, le chloroforme, la morphine, la codéine, le nitrate de plomb, l'essence d'absinthe, la cocaïne, l'atropine, la strychnine, le musc, la peptone, le sel marin, la nicotine, l'acide cyanhydrique, l'essence de térébenthine, le phosphore, certaines toxines comme la toxine diphtérique, les venins, etc., etc. Féré a ainsi obtenu des retards de développement et des monstruosités. Il a noté quelques particularités intéressantes C'est ainsi qu'il existe un certain rapport entre les puissances toxique et tératogène des poisons. Les substances sont d'autant moins tératogènes qu'elles sont moins toxiques pour la poule; ainsi l'atropine, la morphine, la cocaïne sont peu tératogènes. Des émanations purement odorantes comme celles du musc sont tératogènes. Certaines substances comme la papaïne accélèrent le développement de l'œuf. Féré a également produit sur le poulet adulte des tumeurs (*tératomes*) qui peuvent devenir persistantes en leur donnant des blastodermes de poulet de deux ou trois jours.

2 **Déterminisme pathogénique**. — Dans toutes les expériences de Dareste et de Féré, des monstruosités fréquentes sont le résultat des causes tératologiques mises en jeu, mais il est absolument impossible d'en prévoir d'avance le nombre et surtout la qualité. On ne peut provoquer à volonté tel type monstrueux en plaçant l'œuf dans telle condition précise. « Il n'y a, dit Dareste, aucune relation nécessaire entre la cause modificatrice et la nature des modifications produites. Je ne puis produire une monstruosité déterminée ». La Tératogénie expérimentale arrivera-t-elle jamais à un pareil déterminisme ? Il est permis d'en douter, car la monstruosité, tout en étant induite par des causes extérieures, doit bien dépendre également du lieu de moindre résistance dont l'embryon a hérité de ses parents.

Certains auteurs ont cependant tenté de découvrir ce déterminisme. Louis Blanc (1893) a vu que la lumiere blanche ralen-

tit le développement des cellules blastodermiques. On sait que l'embryon de poulet est toujours orienté perpendiculairement au grand axe de l'œuf, avec le gros bout de l'œuf à gauche. En faisant agir localement la lumière, L. Blanc a déterminé un changement de direction de l'axe embryonnaire, l'extrémité céphalique se dirigeant du côté de la source lumineuse. Féré confirme ces faits et conclut en outre que les lumières orange, violette, rouge sont moins favorables au développement que la lumière blanche. La possibilité de changer à volonté l'orientation de l'axe de l'embryon est une découverte importante, puisque c'est l'orientation des axes (voir plus loin) qui joue le rôle principal dans la formation des monstres doubles. La ligne primitive est le siège d'une prolifération cellulaire intense ; la lumière ralentit cette prolifération. La zone la plus éclairée de l'embryon sera donc celle qui se développera le moins ; la ligne primitive se constituera dans la partie la plus obscure ; l'extrémité coccygienne de l'embryon sera donc du côté éclairé.

H. Fol et Varynski (1883-86) ont cherché à reproduire des monstres à volonté en lésant directement un des points de l'embryon avec un scalpel ou un thermocautère à travers une petite fenêtre pratiquée à la coquille. Ils ont ainsi obtenu des anencéphalies, des hétérotaxies. Chabry (1887) a de même détruit une ou plusieurs cellules de l'embryon contenu dans l'œuf des Ascidies et a pu produire des monstres constitués par des *fractions d'individus*, la cellule lésée ne se développant pas. Les expériences, pour si intéressantes qu'elles soient, sont cependant trop mécaniques ; ce sont de véritables amputations embryologiques, plutôt que la mise en œuvre de causes tératologiques générales.

Les découvertes touchant l'embryologie normale ont été très précieuses pour la Tératogénie. H. Fol, Hertwig et Selenka ont montré que le phénomène de la fécondation était constitué par la fusion du pronucleus mâle (extrémité céphalique du spermatozoïde) avec le pronucleus femelle. Aussitôt la pathogénie des monstres doubles a été élucidée. Normalement un seul spermatozoïde entre dans chaque vitellus (H. Fol) ; de suite après sa pénétration se forme, à la surface du vitellus, une membrane-

limite qui empêche l'arrivée de tout nouveau spermatozoïde. Que l'œuf soit malade ou provienne d'animaux malades, qu'il soit fécondé trop tôt ou trop tard, la membrane ne se forme pas et plusieurs spermatozoïdes entrent successivement dans le vitellus. Le premier pronucleus mâle se fusionne avec le pronucleus femelle, puis le noyau ainsi combiné se fusionne avec un autre pronucleus mâle et parfois avec un troisième. Un monstre double ou triple en est la conséquence. H. Fol a démontré cela expérimentalement avec des œufs d'Echinodermes. Ces phénomènes ont reçu le nom de *Polyspermie* ou de *surfécondation*. Le nombre des invaginations de la gastrula correspond au nombre des monstres futurs et à celui des spermotozoïdes utilisée. Nous allons revenir sur ces faits.

L'ovule peut-il se développer sans fécondation ? Cela est incontestable pour certains animaux. Chez les vertébrés, l'ovule non fécondé peut donner naissance à certains organes embryonnaires, comme les kystes de l'ovaire (voir plus loin).

ARTICLE III

ÉTIOLOGIE TÉRATOGÉNIQUE CHRONOLOGIQUE

Il est indispensable, pour se faire une idée saine de la Tératogénie, de passer en revue les causes tératologiques suivant l'ordre chronologique où elles peuvent agir sur l'embryon. Ce chapitre a été magistralement traité par M. Duval à l'article duquel nous emprunterons beaucoup. Suivons l'ordre de l'embryologie normale et énumérons les accidents qui peuvent influencer le développement du nouvel être depuis l'état d'œuf non fécondé jusqu'à la formation de l'embryon et de ses annexes.

§ 1. — Causes tératogéniques agissant avant la fécondation

Ce sont les causes qui agissent sur l'*ovule* ou le *spermatozoïde* avant leur conjugaison.

1° **Atavisme**. — Pour expliquer l'influence de l'atavisme on a invoqué l'hypothèse transformiste (DARWIN). Les espèces ont progressivement apparu sur la surface du globe par transformations successives des espèces antérieures; les êtres se seraient ainsi *successivement transformés* et perfectionnés. Nous serions les fils de toutes les espèces animales situées plus bas que nous dans l'échelle des êtres vivants.

L'embryon humain passe, pendant son développement (ontogénie), par toutes les phases qui représentent le développement des espèces animales antérieures (phylogénie). L'ontogénie est une récapitulation abrégée de la phylogénie. Aux premiers stades de sa vie l'embryon d'un homme ne se distingue pas de celui d'un poisson. Il y a parallélisme entre l'étude du développement d'un embryon humain et l'étude ascendante de la zoologie ou de la géologie. Le point de départ est identique, qu'on considère les êtres les plus anciens, ou les plus inférieurs actuels, ou les premiers stades embryonnaires de l'homme. Le point d'arrivée est identique, c'est l'homme adulte. Entre ces extrêmes pas de saut brusque, des anneaux d'une chaîne qu'on retrouve aussi bien dans l'étude des couches successives de l'écorce terrestre, que dans celle des espèces vivantes ou mortes, ou dans celle du développement de l'embryon humain.

Tel est le résumé de la doctrine transformiste.

Un organe quelconque réaliserait donc, pendant sa formation, toute la série de ses formes ataviques. Deux causes peuvent influencer son développement Il peut se produire un arrêt qui le fixe dans une forme que nous ne sommes pas habitués à observer; il y a alors persistance d'un organe embryonnaire qui aurait dû s'atrophier, disparaître. Il peut au contraire se développer des organes ou parties d'organes dont le germe existait, organes qu'on retrouve chez d'autres animaux, mais qui depuis longtemps ne se développent pas, même chez l'embryon, dans l'espèce considérée. Ce sont en somme des arrêts ou des excès de développement.

Comme exemple des arrêts de développement d'un organe on doit citer la persistance des fentes branchiales (kystes branchiaux de l'homme) qu'on ne retrouve normalement pas dans

série des animaux adultes au-dessus des poissons. Comme exemple d'excès de développement citons la polydactylie du cheval. Le pied du cheval est l'homologue du doigt médius; les autres doigts sont atrophiés; ils existent seulement à l'état de germe chez l'embryon. La polydactylie serait une réapparition d'une forme ancestrale (fig. 15) par excès de développement du germe d'un ou de plusieurs des autres doigts.

2° **Hérédité.** — L'hérédité de monstruosités graves est très rare, celle des anomalies est fréquente. On a signalé d'assez nombreux cas de familles polydactyles où la malformation s'observait pendant plusieurs générations. La famille des Foldi, en Arabie, était toute entière composée de sujets à six doigts; les enfants naissant normaux étaient sacrifiés comme adultérins. L'hypospadias, le bec-de-lièvre peuvent se propager dans la même famille pendant plus d'un siècle. Il existe parfois une certaine alternance entre les malformations, par exemple entre la polydactylie et l'ectrodactylie. Féré a remarqué que dans les familles de phtisiques les malformations alternent fréquemment avec les troubles mentaux.

Jamais les monstres doubles ne se sont reproduits par hérédité. Cela est facile à comprendre puisque leur origine est due à un accident de la fécondation (polyspermie) qui n'a pas de raison de se reproduire.

3° **Influence de l'état des générateurs.** — L'état de santé des générateurs influe beaucoup sur les produits. L'alcoolisme chronique ou simplement l'état d'ivresse momentané au moment de la conception doit être cité en premier lieu. On consultera à ce sujet les travaux de Mairet et Combemale. Les intoxications microbiennes ou autres ont une influence incontestable mise en lumière par Charrin et Gley. L'action de la syphilis rentre dans ce cadre. Il faut également incriminer l'âge des procréateurs : (extrême jeunesse ou extrême vieillesse), les occupations du moment (enfants conçus aux époques troubles, pendant le siège de Paris). Enfin, certains parents, sans cause connue, sont *monstripares* (Chabry), la presque totalité de leurs produits ont des monstruosités.

4° Anomalies des cellules génératrices. — Certains œufs ont deux vésicules germinatives, certains spermatozoïdes ont deux masses chromatiques céphaliques (SALISBURY et CUTTER). Pour ces deux cas, l'élément nucléaire est double.

§ 2. — DÉVELOPPEMENT SANS FÉCONDATION (PARTHÉNOGENÈSE)

Le fait du développement de l'ovule sans intervention de l'élément mâle (parthénogenèse) est incontestable chez les animaux inférieurs. SONNET a démontré qu'on peut observer dix générations de pucerons sans le concours du mâle. Progressivement, toutefois les êtres sont de plus en plus mal conformés et finissent par cesser de se reproduire. Pareil fait est-il possible chez les vertébrés ?

Déjà WALDEYER (1870) voyait dans une activité anormale des éléments du follicule de Graff le point de départ des kystes de l'ovaire. C'est en 1872, que ŒLLACHER voit la segmentation de l'œuf d'oiseau non fécondé. En 1884, M. DUVAL revient sur cette question et découvre un cas datant de 1864, dû à MOREL, de Strasbourg et relatif à l'espèce humaine. REPIN publie, en 1891, sa remarquable monographie sur l'origine parthénogénétique des kystes de l'ovaire. On sait aujourd'hui que des kystes de l'ovaire survenus chez des vierges peuvent contenir des ébauches d'embryon presque entiers, même avec du squelette. HENNEGUY a vu que les ovules des mammifères se segmentent presque constamment sans l'intervention de l'élément mâle ; ce qui est rare c'est que cette segmentation aboutisse à la formation d'un blastoderme.

REPIN a remarqué que ce qui caractérise ces embryons des kystes dermoïdes, c'est l'absence ou l'arrêt de développement d'un des deux feuillets du blastoderme. C'est presque toujours le feuillet ectodermique (externe) qui est le plus représenté, probablement parce qu'il se développe le premier.

En résumé, dans l'espèce humaine, ces monstruosités par parthénogenèse se réduisent presque exclusivement aux embryons plus ou moins rudimentaires des kystes dermoïdes.

Un fait remarquable est la présence assez fréquente dans ces monstres par parthénogenèse d'organes spéciaux à l'âge adulte, par exemple des dents de seconde dentition.

Les kystes dermoïdes n'ont pas tous la même origine. Les kystes de l'ovaire sont dus au développement de l'ovule par parthénogenèse; les autres sont dus à l'*enclavement* d'une petite portion de peau.

§ 3. — Accidents de la fécondation (diplogenèse)

Nous ne parlerons pas de l'*hybridité* ou du produit de la fécondation due à un spermatozoïde d'une espèce animale différente. L'hybridité est un accident fréquent chez les animaux à fécon-

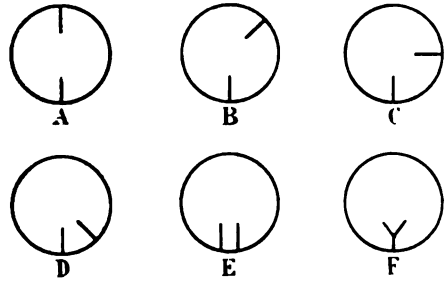


Fig. 2.

Schéma des diverses positions que peuvent occuper deux lignes primitives sur un seul disque blastodermique (d'après M. Duval).

dation externe. Il y a dans ces cas incoordination du développement de l'œuf et arrêt de ce dernier.

La *diplogenèse* est le résultat de l'entrée de deux ou plusieurs spermatozoïdes dans l'ovule (*polyspermie*). La découverte et l'étude du fait sont dues à H. Fol (1879-1883). En narcotisant des œufs d'oursins par immersion dans de l'eau saturée d'acide carbonique, un peu avant la fécondation artificielle, on favorise l'entrée de trois à dix zoospermes ou même davantage. S'il en

pénètre trop l'œuf succombe, sinon il se forme plusieurs embryons. La diplogenèse n'est donc autre chose que l'étude des *monstres doubles*.

Dès que deux spermatozoïdes ont pénétré dans l'ovule, tous les processus embryogéniques se produisent aussitôt à l'état

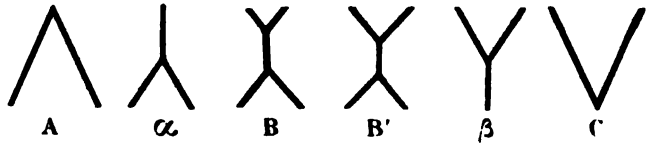


Fig. 3.
Schéma de la sériation diplogénétique (d'après M. Duval).

double : gastrulation double, etc. La gastrula se manifeste à la surface de l'œuf des vertébrés par l'apparition de la *ligne primitive*, qui représente l'orifice de l'invagination ; en cas de polyspermie, la diplogenèse se manifeste par une double gastrulation et par conséquent par deux lignes primitives. Ces deux lignes primitives, comme la ligne primitive unique, apparaissent toujours comme une encoche sur les bords du disque blastodermique. Elles affectent l'une par rapport à l'autre, toutes les dispositions possibles, ainsi que l'indique la figure 2. De là différents types de monstres doubles. Il faut se rappeler pour la compréhension de ce qui va suivre que la ligne primitive gagne petit à petit le centre du disque et que l'extrémité périphérique forme toujours la région anale tandis que l'extrémité centrale forme la région céphalique.

Si les lignes primitives sont en opposition comme dans A de la figure 2, on a la disposition en Λ, c'est-à-dire deux corps distincts soudés par le vertex. Si les lignes primitives sont à angle obtus ou à angle droit, la soudure sera latérale et pourra s'étendre jusqu'au thorax, comme un Y renversé, soit Λ. Si les lignes primitives sont disposées à angle aigu ou sont parallèles, les deux troncs, les deux cous, les deux parties inférieures de la tête seront soudés, les deux extrémités frontales seront libres, on aura le schéma B ou B'.

Reste le cas où les deux lignes primitives sont soudées par leurs extrémités périphériques, seule la partie postérieure du corps sera fusionnée comme un Y ou même simplement comme un V (fig. 3).

Nous arrivons en somme à trois grands types qui correspondent aux trois divisions de G. I. SAINT-HILAIRE.

Les tératodelphes sont représentés par Λ ; la plupart des-

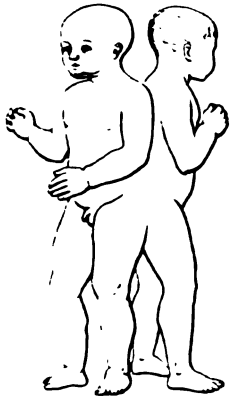


Fig. 4.

Monstre double tératopage. Eusomphalien pygopage. Les sujets ont chacun un ombilic et sont soudés par la partie inférieure du dos : type en X (d'après A. PARÉ).

Fig. 5.

Squelette de monstre double. Sysomien xiphodyme (présence de deux troncs unis par le sternum, têtes séparées : bassin unique : type en Y (d'après GUINARD).

tératopages sont en X (fig. 4) ; les tératodynes sont en Y (fig. 5).

Par la simple analyse anatomique des monstres doubles, I. G. SAINT-HILAIRE avait donc créé des groupes qui se sont trouvés à peu près entierement confirmés par l'embryologie.

Nous avons supposé que chacun des deux monstres se développait également (monstres autositaires) ; si l'un des sujets a un

développement moindre, la soudure ne se fait plus par les parties homologues, une partie du plus petit peut être résorbée : on a les monstres doubles hétérotypiens ou hétéraliens (fig. 6).

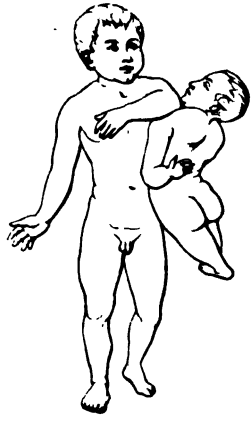


Fig. 6.
Monstre double hétérotypien. Hétéropage (d'après I.-G. Saint-Hilaire).

Tel est le mécanisme de production des monstres doubles par production de deux lignes primitives dans le même blastoderme, par polyspermie, par fécondation double. Il peut arriver aussi, mais *rarement*, que la diplogenèse soit due à la présence dans l'œuf de deux vésicules germinatives, c'est-à-dire de deux noyaux femelles fécondés par un seul spermatozoïde.

A cette question de la diplogenèse se rattache celle de la *gémellité*. La gémellité peut avoir deux origines. Tantôt chaque jumeau a son chorion, son amnios, son placenta ; l'existence de deux œufs est alors indéniable. Tantôt il n'y a qu'un chorion commun et un placenta commun : dans ce dernier cas, les deux jumeaux proviennent d'un seul œuf ; il y a diplogenèse mais les deux lignes primitives étaient suffisamment éloignées pour que la soudure ne se soit pas produite (*gémellité univitelline*). Les jumeaux univitellins sont *toujours unisexués*. L'aptitude de produire des jumeaux est parfois héréditaire du côté des hommes.

Toutes les notions précédentes s'appliquent aussi aux *monstres triples*.

§ 4. — Modifications tératogéniques de la segmentation

L'œuf se segmente après la fécondation. Les cellules filles forment les feuillets blastodermiques. Quelles modifications

tératogéniques peuvent subir ces premiers phénomènes ? On a été obligé d'expérimenter sur des œufs d'invertébrés et de certains vertébrés inférieurs, car l'œuf de poule a déjà son blastoderme au moment de la ponte.

Hertwig (1891) a placé, pendant une demi-heure, des œufs d'oursins dans une solution à 5 p. 10.000 de sulfate de quinine, ou dans une solution de chloral. Il a vu, dans ces conditions, le noyau se partager en quatre et non en deux comme normalement. Ainsi peut s'expliquer l'influence des intoxications, ivresse ou autre, pendant les premières heures de la grossesse.

Chabry (1887) a tenté un autre ordre d'expériences. Il a montré qu'on peut obtenir des fractions d'individus (demies ou trois quarts en allant léser avec une pointe de verre très effilée une des sphères de segmentation des embryons d'ascidies. Bien entendu la partie qui se développe glisse et se déforme. Roux (1883-1894) a réussi des expériences analogues sur les batraciens.

§ 5. — Modifications tératogéniques du blastoderme

Toutes les expériences ont porté sur l'œuf de poule, dans lequel le blastoderme est formé au moment de la ponte.

Si on laisse s'écouler un temps trop considérable (plus d'un mois) entre la ponte et la mise en incubation, l'œuf périt. Dans les périodes intermédiaires, il peut arriver que toutes les cellules ne soient pas mortes en même temps. L'incubation produira alors un monstre, fraction d'individu. Le blastoderme peut également se développer, dans ces conditions, sans produire d'embryon.

A côté des influences du temps écoulé entre la ponte et l'incubation, il faut placer celles qui dépendent de la température ambiante, pendant l'incubation. La température optima est de 38° (Féré, 1894) ; toute autre température peut produire ou permettre la production de monstruosités. En outre, Dareste a vu qu'on peut reproduire à coup sûr certains monstres

en faisant porter l'action de la chaleur sur tel ou lel point de l'œuf.

La trépidation a aussi son influence (DARESTE). Si on met en incubation des œufs de suite après un voyage en chemin de fer, on obtient des produits monstrueux. Si on laisse les œufs se reposer une huitaine de jours, cette influence tératogénique a disparu.

GIACOMINI (1894) a obtenu des monstres en faisant incuber des œufs dans l'air raréfié.

§ 6. — MODIFICATIONS DE L'EMBRYON OU DE SES ANNEXES

La mort totale du tout jeune embryon est habituellement suivie de la résorption de celui-ci, les menbranes pouvant cependant continuer à s'accroître et les villosités placentaires pouvant former des *môles hydatiques*. La mort partielle de l'embryon peut produire toutes les déformations possibles (monstres acéphales, acardiaques, etc).

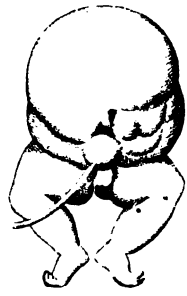


Fig. 7.
Monstre acéphalien peracéphale (d'après GUINARD).

Les membranes sont destinées à protéger l'embryon. Elles peuvent devenir une source de monstruosités. L'amnios se développe d'une façon très précoce et peut donc agir de très bonne heure sur l'embryon. Si l'amnios manque, l'embryon comprimé meurt ou est atteint de grosses monstruosités. Si l'amnios se développe inégalement, les brides compriment ou amputent certaines parties de l'embryon qui s'atrophient. L'amnios peut cesser de s'accroître et s'appliquer directement sur l'embryon, sans interposition de liquide amniotique. L'embryon peut au contraire être comprimé par excès de liquide (hydramnios).

Les arrêts de développement de l'allantoïde asphyxient l'embryon.

Le cordon ombilical peut, par des circulaires, opérer des amputations.

ARTICLE IV

PRINCIPAUX PROCESSUS TÉRATOGÉNIQUES

Considérons maintenant les monstruosités en elles-mêmes, sans nous inquiéter de l'ordre chronologique de leur apparition ni de leur étiologie. Etudions les principaux processus pathologiques qui dérivent des influences tératogènes enumérées plus haut. Une classification rationnelle est impossible, l'étiologie de chaque monstruosité, son déterminisme n'étant pas toujours connu et pouvant être multiple. Il faut cependant tenter de mettre de l'ordre dans le chaos apparent des monstruosités. Cela nous obligera à quelques répétitions.

Voici un tableau qui servira de guide au lecteur pour la description sommaire des principales monstruosités.

Monstruosités par	1° Arrêts de formation et de développement.	1° proprement dits. . . .	Ectromélie. Phocomélie. Hémimélie. Celosomie. Spina bifida (en partie). Anencéphalie. Exencéphalie. Proencéphalie, etc.
		2° persistance de parties qui devraient disparaître	Hermaphrodisme interne. Fentes branchiales.
		3° défaut de soudure. .	Spina bifida (en partie). Hermaphrodisme externe (en partie). Cœurs doubles. Bec-de-lièvre.
	2° Excès de développement		Hermaphrodisme externe (en partie). Appendice caudal. Vertèbres surnuméraires. Polydactylie. Monstres doubles.
	3° Arrêt ou excès d'accroissement		Nanisme. Gigantisme.
	4° Arrêts ou excès de développement combinés. Hétérotaxie		Inversions viscérales. Ectopies.
	5° Métamorphoses.		

MONSTRUOSITÉS PAR

6° Soudures anormales . . . . . Symélie. Symèles. Uromèles. Sirénomèles.
Cyclopie.
Cébocéphalie.
Rhinocéphalie.
Otocéphalie.
Tricocéphalie.
Cyclotie.

7° Enclavement . . . . . Kystes dermoïdes (en partie).

Donnons aussi brièvement que possible les explications indispensables.

On distingue, un peu artificiellement, les *arrêts de formation* et les *arrêts de développement*. Les bourgeons qui forment les organes peuvent ne point apparaître (arrêt de formation) ; l'organe peut au contraire n'être qu'arrêté dans son développement embryonnaire (arrêt de développement). Mais dans ce dernier cas l'organe peut être résorbé et ne laisser aucune trace : la confusion avec un arrêt de formation est alors fatale. En outre, les organes embryonnaires peuvent se *régénérer*, par exemple après des mutilations accidentelles. Cette faculté de repousser, cette régénération des membres ou des organes amputés est très nette chez les animaux placés au bas de l'échelle des êtres ; elle se montre encore chez la salamandre adulte (Spallanzani) ; elle n'existe plus que dans le premier état des batraciens anoures avant leur métamorphose (la queue du têtard repousse) ; elle ne se manifeste, chez les animaux à sang chaud et l'homme, que pendant les premières périodes de la vie embryonnaire. Ainsi se vérifie cette loi transformiste qu'on retrouve chez l'embryon des animaux supérieurs les propriétés, les phases de développement des animaux inférieurs. L'embryon d'un animal à sang chaud est, à un moment donné, assimilable à un animal à sang froid. Ainsi s'expliquerait l'*hémimélie*, c'est-à-dire la présence de doigts impar-

Fig. 8.
Monstre ectromèle (membres complètement absents).

fis et rudimentaires appendus à des bras ou des cuisses bien développés. Il s'agirait d'amputations congénitales à la suite lesquelles s'est produite une tentative de régénération.

Par arrêt de développement, il faut entendre toute persistance d'un état embryonnaire qui ne devrait être que transitoire, que l'organe reste à l'état rudimentaire au lieu de grandir, ou qu'il

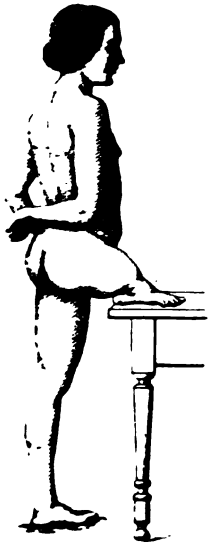


Fig. 9.
Monstre phocomèle (absence de la partie basale des membres) (d'après GUINARD).

Fig 10.
Monstre celosomien (hernie des viscères par arrêt de formation des parois antérieures du tronc) (d'après I.-G. SAINT-HILAIRE).

existe alors qu'il devrait disparaître, ou que deux organes sont séparés alors qu'ils devraient se souder.

L'*ectromélie* (fig. 8) est l'absence complete d'un membre ; dans le *phocomélie* (fig. 9), la main ou le pied sont normaux mais directement attachés au tronc ou tout au moins par un membre rudimentaire. Nous avons vu ce qui constituait l'*hémimélie*. Le

terme de *célosomie* (fig. 10) équivaut à éventration (célosomes, pleurosomes, schistosomes, agénosomes, aspalosomes). Le *spina-bifida* est un arrêt de développement des arcs vertébraux postérieurs ou un défaut de soudure des lames médullaires (fig. 11).

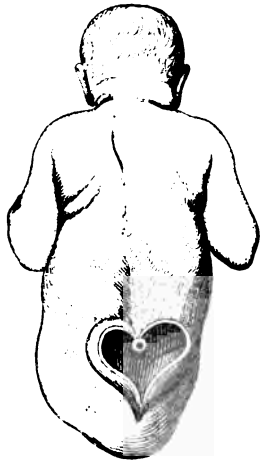


Fig. 11.
Spina bifida
(d'après CHARPENTIER).

Fig. 12.
Monstre exencéphale
(d'après I.-G. SAINT-HILAIRE).

Nombreux sont les exemples de persistance d'organes qui devraient normalement disparaître.

Nous dirons un mot sur l'*hermaphrodisme*. Il faut distinguer avec soin l'hermaphrodisme vrai, *interne*, du faux hermaphrodisme, *externe*. L'hermaphrodisme interne est dû à la persistance simultanée des organes internes mâles et femelles. Tout embryon possède à la fois des glandes mâles et femelles, dotées d'un double appareil excréteur, canal de Wolff (mâle) et canal de Müller (femelle). Normalement un de ces organes s'atrophie. Si tous deux persistent, il y a hermaphrodisme interne. L'hermaphrodisme peut être *bilatéral* (les deux appareils complets), ou *unilatéral* (les deux glandes d'un côté, une seule de l'autre),

ou latéral (un côté est mâle, un côté femelle). L'hermaphrodisme peut n'exister que pour les voies d'excrétion, les glandes ayant normalement évolué. Presque toujours les hermaphrodites sont des impuissants, ni mâles ni femelles, les deux appareils étant incomplètement développés ; ce sont plutôt des asexués que des bisexués.

Il n'existe pas de véritable *hermaphrodisme externe*, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'individus possédant à la fois les organes génitaux externes mâles et femelles. L'appareil génital externe ne possède pas primitivement un double rudiment des organes mâles et femelles. L'évolution graduelle du tubercule génital donne suivant le point où s'arrête son développement le type femelle ou le type mâle (la soudure des replis génitaux se poursuivant jusqu'au bout du gland). Le cas le plus fréquent d'hermaphrodisme externe est constitué par un arrêt de développement de l'appareil génital mâle qui laisse subsister une plus ou moins grande étendue de la gouttière urétérale primitive (hypospadias). On a ainsi des mâles qui, parfaitement constitués au point de vue des organes internes, ont pu avoir un état civil féminin ou tout au moins être considérés comme des hermaphrodites véritables. D'autres fois c'est le clitoris (pénis rudimentaire) de la femme qui prend un développement excessif et simule le sexe masculin. On voit que les hermaphrodites externes ne méritent pas l'appellation d'hermaphrodites.

Fig. 13.
Bec-de-lièvre double.

Le cœur est formé de deux moitiés qui se fusionnent rapidement. L'absence de cette fusion peut donner des monstres à deux cœurs, qu'on a observés chez les oiseaux (DARESTE).

On peut, à la rigueur, placer ici la déformation appelée *bec-de-lièvre* (fig. 13) bien que le défaut de soudure qui en est l'origine soit assez tardif. C'est vers la fin de la troisième semaine

que le bourgeon médian du capuchon céphalique destiné à former le front, le nez et la lèvre supérieure se dirige vers les deux bourgeons latéraux rudiments des deux maxillaires. C'est vers le quarantième jour seulement que la soudure s'opère entre les différents bourgeons secondaires pour former les lèvres. Il existe pour la lèvre supérieure trois lignes de soudure, une médiane

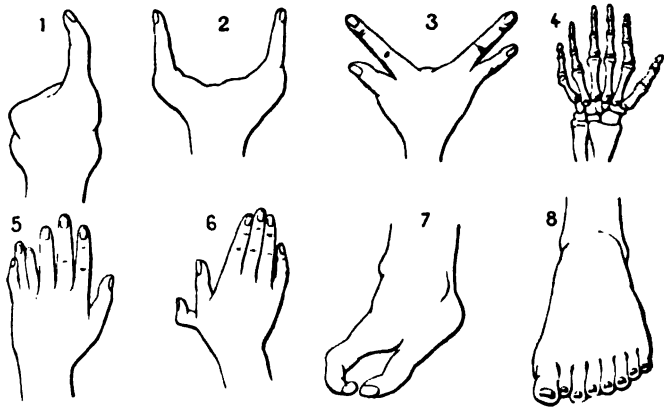


Fig. 14.
Anomalies de la main et du pied.

1, monodactylie. — 2, didactylie. — 3, tétradactylie. — 4 et 5, main polydactile. 6, pouce surnuméraire. — 7, pince d'écrevisse. — 8, pied à huit orteils.

et deux latérales; latéralement, à la commissure des lèvres est une autre ligne de soudure; il en est une enfin médiane pour la levre inférieure. En combinant le défaut de soudure de ces différentes lignes on compose toutes les formes du bec-de-lièvre. Le bec-de-lièvre serait héréditaire dans un quart des cas environ.

La production d'un *appendice caudal* et de *vertèbres surnuméraires* est facile à comprendre puisque la segmentation de la partie axiale du mésoderme ne se fait pas simultanément mais se propage d'avant en arrière.

La figure 14 représente des cas d'ectrodactylie, c'est-à-dire de

diminution dans le nombre de doigts et des cas de polydactylie. Les premiers sont dus à un arrêt de développement, les seconds à un excès de développement.

Les *monstres doubles* sont dus à une hyperfécondation de l'ovule par deux spermatozoïdes ainsi que nous l'avons longuement expliqué.

La raison d'être du *nanisme* et du *gigantisme* nous échappe. La plupart des nains et des géants étaient de taille et de volume normaux à leur naissance. DARESTE a pu produire des poulets nains en activant l'incubation des œufs par une température trop élevée. GERLACH et KOCH (1884) ont également produit des poulets nains en vernissant la coquille de l'œuf ; mais avec un retard de développement au lieu de l'accélération observée par DARESTE. Nous supposerons donc que le nanisme et le gigantisme sont dus à des causes ayant agi sur l'embryon.

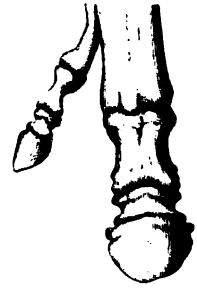


Fig. 15.
Polydactylie du cheval (CHAUVEAU et ARLOING). Métacarpien rudimentaire interne suivi de 3 phalanges.

L'*hétérotaxie* est le développement des organes en sens inverse du sens normal. Dans l'*inversion des viscères* ; le cœur est à droite, le foie à gauche, etc. Tous les organes sont primitivement formés de deux moitiés symétriques ou disposées en double symétriquement de chaque côté du plan médian. Cette symétrie disparaît rapidement pour certains organes par atrophie d'un des organes ou par accroissement inégal et torsion. C'est ainsi que la crosse aortique droite s'atrophie, ne laissant que la crosse gauche ; le tube digestif devient unique par le second mécanisme. Dans l'hétérotaxie c'est l'inverse de la normale qui se produit, la moitié qui devait s'atrophier se développe et celle qui devait se développer s'atrophie, il y a inversion. Ce n'est pas une transposition. A côté de l'inversion totale des viscères, il y a les *ectopies* partielles.

Quelle est la cause de l'hétérotaxie ? Tous les embryons de vertébrés allantoïdiens se couchent rapidement sur le côté

gauche, par rotation. S'ils se couchent sur le côté droit, il en résulte une inversion des viscères. DARESTE estime que l'embryon se couche sur le côté gauche, en raison de la saillie de l'anse cardiaque à droite ; cela ne nous explique pas pourquoi, dans certains cas, l'anse cardiaque fait saillie à gauche. H. FOL et WARYNSKI (1884) attribuent cette rotation à la croissance plus rapide des tissus à gauche ; en ralentissant l'activité formatrice des tissus gauches par le chauffage (thermocautère), chez l'embryon de poulet de moins de 36 heures, ils ont obtenu l'inversion des viscères. L'explication n'est que reculée.

Dans les monstres doubles, l'individu de droite présente en général une inversion des organes et celui de gauche est normal (*Loi de Serres*, 1832). Cela tient à ce qu'ils sont obligés de se coucher en sens inverse l'un de l'autre.

Le déplacement de l'un des yeux chez les poissons pleuronectes (VAN BENEDEN, STEENSTRUP), l'asymétrie des mollusques univalves (FISCHER et BOUVIER, PELSENEER) s'expliquent de même.

Les *métamorphoses*, si fréquentes chez les végétaux, sont très rares chez les animaux. On observe quelquefois dans un membre de vertébré des anomalies rappelant les dispositions de l'autre membre. Exemple : muscle surnuméraire de la main reproduisant le muscle pédieux.

Les *soudures anormales* sont aisées en raison de la grande puissance proliférante des tissus embryonnaires. Il suffit pour cela d'une pression anormale, par exemple par une bride amniotique. BORN (1894) a montré avec quelle facilité on peut obtenir des soudures anormales chez les larves des batraciens. Les *Syméliens* sont des monstres dont les deux membres postérieurs sont soudés. Chose bizarre : les deux membres ne sont pas soudés par leur bord interne, mais bien par leur bord externe, de telle façon que les talons sont en avant, le gros orteil en arrière et en dehors (fig. 16, DARESTE a donné l'explication de cette singularité ; elle est produite par un arrêt de développement de la partie supérieure de l'amnios, c'est-à-dire du capuchon caudal. Les deux bourgeons qui doivent former les membres postérieurs

et qui primitivement sont orientés comme l'anomalie susdite, sont comprimés, se soudent, et n'opèrent pas leur rotation. La monstruosité ne pouvait donc pas, de par l'embryologie, se présenter autrement; rien n'est anormal et inexplicable en tératologie. Des amputations congénitales accompagnent le plus souvent la symélie. On a alors les *uromèles* dont le pied est impair et avec cinq orteils au maximum, les *sirénomèles* (fig. 16) qui ne présentent que deux cuisses soudées et un moignon terminal

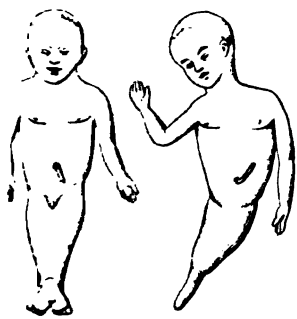


Fig. 16.
Monstres symméliens (membres soudés symèle (à gauche); sirénomèle à droite) (d'après M. Duval).

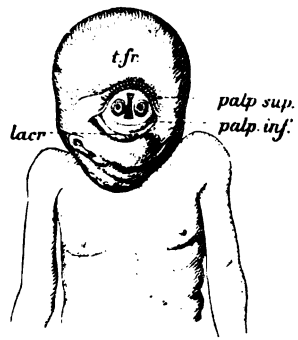


Fig. 17.
Monstre otocéphalien (d'après Guinard).

avec rudiments d'orteils. Ce sont des exemples d'hémimélie (régénération incomplète). Chez les *symèles* les deux membres soudés sont à peu près complets.

Des parties absolument hétérologues peuvent se souder ensemble sans aucune loi, au hasard de la compression. La loi de l'*affinité du soi pour soi* ou de l'*union des parties similaires* (G. Saint-Hilaire) est fausse.

Les soudures tératologiques peuvent empêcher le développement d'un organe placé normalement entre les deux parties soudées ou être causées par l'atrophie d'un bourgeon devant en séparer deux autres. C'est ainsi que Dareste a expliqué la *cyclopie*. Le bourgeon médian des hémispheres ne se développe pas

et les deux bourgeons rétiniens se fondent sur la ligne médiane en un seul œil. La cyclopie est le plus souvent compliquée de *cébocéphalie* (atrophie de l'appareil nasal) parce que l'appareil olfactif qui se développe de haut en bas ne peut plus passer et s'atrophie. Si l'appareil nasal, au lieu de s'atrophier, forme une espèce de trompe, au-dessus de l'œil unique, il y a *rhinocéphalie*.

L'*otocéphalie* (fig. 17) est la soudure anormale des deux vésicules auditives primitives par suite de l'atrophie de la 3e vésicule cérébrale (4e ventricule) qui normalement devait les séparer. Les deux oreilles sont aussi soudées. Le plus souvent alors, le premier arc branchial (maxillaire inférieur) s'atrophie (L. Blanc). L'otocéphalie s'accompagne aussi fréquemment d'un développement incomplet de la première vésicule cérébrale, d'où un monstre *otocéphale cyclope*; ou de son atrophie, d'où la *tricocéphalie* (ni yeux ni appareil olfactif). La *cyclotie* (L. Blanc) est intermédiaire entre le cyclocéphalie et l'otocéphalie.

L'*enclavement* a été décrit pour la première fois par Verneuil (1852). Il consiste en un plissement de l'ectoderme qui enfonce une partie de ces éléments dans la profondeur des tissus. La partie pincée de l'ectoderme arrive à en être complètement séparée par rupture du pédicule. Cette colonie profonde donne naissance à des productions ectodermiques qui ont reçu le nom de *kystes dermoïdes* et ont été spécialement bien étudiées par Lannelongue. Chez l'adulte de pareilles inclusions peuvent également se produire accidentellement ou expérimentalement (Jonnesco Masse).

Les kystes dermoïdes ne dérivent pas tous de ce mécanisme. Les kystes dermoïdes de l'ovaire ont une autre origine, ils sont le fait de la *parthénogenèse*. Les autres kystes se divisent encore en kystes par *inclusion fœtale* et par *enclavement*. Les premiers contiennent des rudiments fœtaux (kystes abdominaux et scrotaux), les seconds ne renferment jamais que des productions semblables à celles de la peau dont ils dérivent.

Les principaux kystes dermoïdes dus à des enclavements acci-

dentels sont les suivants : kystes dermoïdes du cou (fentes branchiales), de la face (fente fronto-maxillaire), du raphé périnéal, du médiastin et de la plèvre, des méninges (dans les fosses cérébelleuses), etc. Le mécanisme de leur production a été bien étudié par LANNELONGUE.

SECTION II

LES CAUSES MÉCANIQUES ET PHYSIQUES

Ce sont les causes dont l'action a été reconnue de tout temps et par l'observation courante. Les effets des coups, des blessures, de la chaleur et du froid paraissent tellement évidents qu'il semblerait presque inutile d'y insister si le mécanisme intime de leur rôle pathogénique ne s'éclairait tous les jours à la lueur de nouvelles expériences. A côté d'eux les troubles causés par la dépression barométrique, par la lumière, par l'électricité, par les rayons X ou le radium sont des acquisitions récentes tellement importantes qu'on peut se demander où s'arrêtera le champ des découvertes de la physique intéressant la médecine.

On peut même dire qu'après l'ère bactériologique des découvertes pastoriennes, et celle de la chimie biologique, s'ouvre l'ère actuelle des découvertes fécondes dans le domaine de la physique biologique. Les théories modernes sur la tension osmotique, les colloïdes, sur les ions ne tarderont pas à révolutionner nos connaissances en médecine.

CHAPITRE PREMIER

AGENTS MÉCANIQUES

Les agents mécaniques peuvent avoir une action morbide soit primitive, soit secondaire, c'est-à-dire être des *causes efficientes* (par exemple un instrument qui occasionne une plaie ou une hémorragie) ou bien des *causes adjuvantes* (par exemple un ins-

trument qui en créant une plaie ouvre la porte à l'infection microbienne). Nous les envisagerons ici surtout comme causes efficientes et au point de vue de leurs effets primaires. Les effets secondaires ou éloignés qui sont surtout de nature infectieuse ou nerveuse (infection des plaies, infection générale par un traumatisme, hystéro-traumatisme, psychoses post-traumatiques) seront étudiés surtout à propos des réactions nerveuses générales ou des infections. Nous n'aborderons parmi ces accidents secondaires que les plus importants et ceux qui sont liés directement aux agents mécaniques.

On peut distinguer parmi les effets des causes mécaniques : 1° la *commotion* ; 2° la *contusion* ; 3° la *compression* ; 4° enfin les *traumatismes avec plaies*.

§ 1. — Commotion, choc nerveux

Les effets de la commotion étant surtout le choc nerveux, nous réunirons ici ces deux syndromes.

1° Définition. — Les caractères essentiels de la commotion sont, comme le nom l'indique : un ébranlement mécanique des tissus et des organes causé par un choc traumatique plus ou moins violent, et déterminant, sans plaie ni altération extérieure, des phénomènes locaux au niveau des organes, et des phénomènes généraux tenant surtout à l'excitation ou à la dépression du système nerveux. La différence avec les traumatismes avec plaies est qu'il n'y a pas d'altération appréciable des tissus, tout au moins extérieurement et par les moyens ordinaires d'investigation.

2° Effets de la commotion. — Ces effets et leur mécanisme le plus habituel sont les suivants.

La commotion survient surtout à la suite des grands traumatismes, des chutes, des coups plus ou moins violents. Il faut le plus souvent distinguer dans ces cas, les plaies, altérations locales extérieures, qui peuvent être causées en même temps, et les réactions générales ou organiques locales qui surviennent sous l'influence des mêmes causes. La commotion peut

naturellement exister seule et sans autre effet appréciable du traumatisme, ou être liée à des altérations de tissus.

La commotion se manifeste surtout sur le système nerveux.

a. *Action directe sur les centres nerveux.* — On distingue surtout la commotion cérébrale et la commotion médullaire.

Dans la commotion cérébrale il y a, soit action directe du choc, soit, comme l'a montré Duret, action du liquide céphalo-rachidien qui peut sous l'impulsion extérieure refluer dans le quatrième ventricule et y produire des phénomènes d'inhibition bulbaire. Les symptômes peuvent être des phénomènes d'excitation tels que douleurs, troubles sensoriels, et surtout troubles moteurs : accès épileptiques provoqués chez les animaux par la percussion du crâne (Westphal), spasmes convulsifs des membres et arrêt de la respiration (Vulpian). Bien plus souvent, les phénomènes sont des symptômes de dépression, simplement de la stupeur avec état vertigineux, pâleur, petitesse du pouls, arrêt temporaire de la respiration ; c'est le cas par exemple d'un cavalier qui tombe sur la tête sans avoir autre chose qu'un ébranlement nerveux. Mais la commotion peut être plus violente et présenter tous les degrés depuis la forme foudroyante de Verneuil avec mort instantanée, jusqu'aux formes précédentes, en passant par la forme ordinaire qui est une sorte de coma avec diminution du pouls (ralentissement jusqu'à 40 et même 20 pulsations par minute), de la respiration, perte de la sensibilité et du mouvement.

Dans la commotion médullaire par choc sur la colonne vertébrale, on peut avoir de la paralysie des membres inférieurs avec troubles sensitifs. Des phénomènes de ce genre sont produits par les traumatismes déterminant une hémorragie dans la moelle ou hématomyélie ; mais alors il n'y a plus simple commotion. On peut reproduire à volonté comme l'a fait Jean Lépine l'un ou l'autre de ces états : fait curieux, il peut y avoir une sorte d'accoutumance des centres nerveux à la commotion ; ainsi un lapin chez qui un choc léger de l'épine dorsale détermine de la paralysie temporaire du train postérieur peut s'accoutumer progressivement à des chocs analogues jusqu'à les supporter sans troubles morbides (J. Lépine). Récipro-

quement il semble que les centres nerveux puissent être prédisposés aux effets de la commotion par une prédisposition spéciale ou par une surexcitation accidentelle.

b. *Action indirecte par réflexe.* — A la suite d'une commotion extérieure même légère, mais portant au niveau de certains organes ou agissant sur des sujets spécialement nerveux, on peut avoir par réflexe les effets de la commotion centrale. Ainsi un coup porté sur l'abdomen peut avoir les mêmes effets que précédemment. La syncope produite par un traumatisme même léger est une sorte de commotion réflexe.

3° **Choc nerveux.** — On entend sous le nom de choc nerveux les phénomènes de collapsus avec ralentissement du pouls et de la respiration et affaiblissement général de toutes les fonctions, qui se produisent à la suite d'un traumatisme ou d'une opération et surtout de celles qui portent sur le système viscéral et sympathique. Par exemple le sujet qui a reçu une violente commotion de l'abdomen ou subi une opération péritonéale grave tombe souvent dans cet état bien connu des chirurgiens et qui a été étudié spécialement à Lyon au point de vue expérimental par M. L. Tixier.

4° **Commotion localisée des organes.** — Un traumatisme peut agir directement sur un organe par simple effet mécanique, sans action sur les centres nerveux et sans plaie extérieure. Un coup violent sur le foie, sur le rein, sur le cœur peut entraver temporairement la fonction de cet organe par action directe d'ébranlement; il est probable qu'il s'agit dans ce cas d'un ébranlement soit des cellules elles-mêmes de l'organe, soit du système nerveux ganglionnaire autonome que possèdent les viscères et notamment le cœur. Il existe par exemple une syncope par choc porté directement sur le cœur sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir l'action des centres.

§ 2. — Contusion

1° **Définition.** — On appelle contusion l'effet produit par un agent mécanique frappant le corps humain avec une force

suffisante pour créer des lésions apparentes sans plaie extérieure, c'est-à-dire surtout une attrition des parties molles. Il peut naturellement y avoir contusion et plaie, c'est-à-dire plaie contuse; nous traiterons plus loin de ces plaies.

Au point de vue anatomique, la contusion comporte des effets matériels constatables, mais sans qu'elle soit pour cela plus grave que la commotion.

2° Effets des contusions. — Les coups avec un corps dur, marteau, bâton, etc., et les chutes sur le sol ou contre un objet dur sont les causes ordinaires des contusions. Les effets sont primitifs ou secondaires.

Les effets immédiats varient avec le siège. Il peut y avoir véritable écrasement d'un organe ou seulement des sortes de fissures, de fentes donnant lieu souvent à des hémorragies. Au niveau des téguments l'effet bien connu de la contusion est de produire une ecchymose ou bosse sanguine due en somme à un épanchement interstitiel de sang. Ces épanchements peuvent se produire dans une cavité telle que la plèvre et donner un hématome. Lorsque les épanchements se produisent dans les organes différenciés tels que le système nerveux ils occasionnent des troubles graves, par exemple l'hémorragie cérébrale ou méningée traumatique et l'hématomyélie. Il y a aussi des épanchements séreux ou huileux sur la pathogénie desquels on a fort discuté ; on peut avoir encore des épanchements chyliformes par rupture de gros vaisseaux lymphatiques, des épanchements gazeux (pneumothorax traumatique), etc.

L'action de la contusion sur le système nerveux est celle que nous avons vue pour la commotion des centres; mais dans la contusion les phénomènes sont ordinairement beaucoup plus graves.

L'action de la contusion sur les cellules des organes est de les dissocier souvent sans les tuer. Gussenbauer a vu que des tissus broyés, transportés sous la peau d'un animal, peuvent s'y greffer; dans l'organe lui-même contusionné la réparation sera donc souvent très facile.

Dans certaines contusions et surtout lorsqu'elles s'accompagnent d'hémorragie sous-cutanée ou de fracture, on a souvent

de la fièvre sans qu'il y ait infection ; il s'agit soit de fièvre nerveuse, soit de fièvre aseptique (voir 3e partie).

Les effets secondaires des contusions sont des plus variables ; insignifiantes s'il ne s'agit que de contusions légères, graves, s'il s'agit de contusions profondes et surtout du système nerveux ; irréparables lorsque la contusion s'est accompagnée de lésions internes d'un organe tel que le cerveau ou la moelle.

§ 3. — Compression

1° Définition. — La compression est l'effet d'une cause mécanique qui, appuyant d'une façon continue sur les tissus, tend à modifier ainsi leur nutrition et leur vitalité. L'étude de ce syndrome n'est pas sans intérêt pour le médecin pour bien connaître la cause de certains troubles trophiques d'une gravité plus grande que l'on ne le croit généralement, par exemple les escarres.

2° Modes d'action et effets. — La compression peut être envisagée au point de vue des tissus, des vaisseaux et des nerfs. Elle agit d'ailleurs sur les tissus soit directement, soit par le système vasculaire ou nerveux.

La compression des vaisseaux peut amener des troubles graves. La compression des artères amène l'anémie et finalement la nécrose des tissus ; la compression des veines peut amener des thromboses et des phlébites, mais ici il faut une prédisposition spéciale ou une cause infectieuse surajoutée.

La compression des nerfs a été étudiée surtout par Bastien et Vulpian. Chacun connaît les phénomènes de fourmillement, d'hyperesthésie et enfin d'anesthésie et de paralysie éprouvés lorsqu'on s'est assis de façon à comprimer son nerf sciatique. Lorsque la compression est prolongée, on peut avoir des paralysies durables : paralysies obstétricales, paralysies des nerfs des membres produites par les luxations, par les cals vicieux des os, par les béquilles, etc. La compression peut être aussi une cause adjuvante pour déterminer une paralysie dite « a frigore » ou infectieuse, par exemple pour le nerf radial.

L'action directe sur les tissus résulte le plus souvent, non pas tant de la compression des cellules, que de la suppression de la circulation et de l'innervation dans le territoire comprimé ; par exemple la compression due à un appareil de contention trop serré d'un membre détermine bien plus des phénomènes d'anémie généralisée et parfois de nécrose à distance, que du sphacele du point comprimé ; les deux s'observent d'ailleurs.

Très souvent aussi la compression n'est qu'une cause adjuvante des troubles trophiques. Par exemple les escarres fessières ou sacrées produites chez les malades paralysés et immobilisés sur le dos sont dues surtout à des troubles trophiques d'origine centrale (escarre après l'attaque d'apoplexie, appelée *décubitus acutus*, ou celle des myélites transverses). Mais on observe souvent aussi des escarres dues à la compression locale des parties déclives, par exemple au cours des maladies infectieuses ; on les guérit par les soins de propreté et en empêchant la compression. Ce dernier point, d'importance minime en apparence, mérite d'être connu, car de simples escarres par compression peuvent être la source d'infections graves telles que les endocardites de la fièvre typhoïde ; M. Tripier insiste avec raison sur ce point.

Les compressions prolongées de certains organes peuvent amener des déformations définitives telles que les déformations du crâne produites chez les enfants au berceau, soit par la position continuelle de la tête sur l'oreiller, soit par des coiffures comprimantes ; telle encore la déformation du pied des Chinoises, ou celle du thorax et du foie par le corset.

§ 4. — Traumatismes avec plaies

Ils diffèrent des précédents par la production de lésions directes et souvent d'hémorragies extérieures et d'infections.

Les traumatismes avec plaies peuvent être définis : les effets mécaniques consistant en une diérèse, c'est-à-dire en une séparation d'éléments réunis primitivement.

On distingue surtout : 1° les *piqûres* ; 2° les *sections* ; 3° les *plaies contuses*.

1° **Piqûres**. — Elles peuvent être causées par des instruments ou autres objets pointus, par des objets ou des aiguillons d'insectes chargés de venin. Dans les deux cas il peut d'ailleurs y avoir infection de la plaie. Nous n'envisagerons ici que les piqûres aseptiques.

Celles-ci sont étroites ou larges. Les piqûres aseptiques étroites ont en général pas grand inconvénient. On peut traverser avec une seringue exploratrice par exemple, non seulement les tissus sous-cutanés mais encore les veines et certains organes. On pratique très couramment aujourd'hui la piqûre des veines pour retirer du sang dans un but diagnostique ; faite avec prudence et avec asepsie elle ne présente pas d'inconvénient. La piqûre du cœur a été pratiquée sans accident chez les animaux, notamment par Bretonneau et Velpeau. On a proposé et exécuté sans accident la ponction du cœur chez l'animal pour retirer du sang. Lauder-Brunton a même parlé d'introduire dans le cœur humain des aiguilles coupantes pour sectionner les valvules en cas de rétrécissement mitral très serré ; il va sans dire que ceci est resté dans le domaine de la théorie. On peut en effet déterminer la mort par simple piqûre du cœur surtout si l'on touche les nerfs ou ganglions nerveux de cet organe.

La piqûre de la plèvre, du péritoine s'exécute journellement, avec des trocards relativement gros pour les ponctions des épanchements. Les ponctions exploratrices d'organes tels que le poumon ou la rate au cours des maladies infectieuses sont moins inoffensives, car il s'agit dans ces cas de tissus plus ou moins ramollis ou congestionnés, dans lesquels une simple piqûre peut provoquer une hémorragie interstitielle et être cause d'une localisation nouvelle de l'infection.

La piqûre des nerfs détermine des phénomènes douloureux immédiats et surtout peut entraîner des névralgies rebelles. La piqûre des centres nerveux peut n'être pas grave ; on a pratiqué souvent des explorations du cerveau avec une aiguille fine pour localisation, pour rechercher des tumeurs ; on a conseillé et pratiqué l'injection de sérum anti-tétanique dans le cerveau même (Boarel). Ce sont là évidemment des procédés d'exception mais qui montrent la tolérance des centres nerveux. Il y a des

cas célèbres de piqûres des organes sans grand effet morbide malgré la persistance locale du corps étranger : cas de VELPEAU qui retrouva dans un poumon une lame de fer de 8 centimètres qui s'y logeait depuis plusieurs années par rupture d'un fleuret dans le thorax ; cas de DEVIC et NORDMANN qui ont trouvé une épingle rouillée dans le bulbe.

Les piqûres larges déterminent des blessures plus importantes qui se rapprochent des suivantes.

2° Sections. — Ce sont les diérèses produites par les instruments tranchants. Comme dans le cas précédent la gravité de ces blessures dépend de leur grandeur, de leur profondeur et naturellement de l'organe lésé. On distingue les plaies pénétrantes et non pénétrantes, selon que le corps coupant a dépassé ou non les téguments. On distingue encore les plaies, sections ou piqûres compliquées ou non compliquées selon que les viscères sous-jacents sont atteints ou respectés.

L'effet des sections est des plus variable suivant l'organe atteint. Les effets les plus fréquents sont les hémorragies causées par section des vaisseaux ou des tissus.

On distingue l'hémorragie artérielle, veineuse et capillaire. La gravité des hémorragies des gros vaisseaux tient à leur importance et leur grosseur ; celle des gros troncs artériels peut avoir des effets mortels très rapides par une véritable saignée totale ; celle des gros troncs veineux est dangereuse pour la même raison et à cause de la production dans certains cas d'embolies gazeuses mortelles.

Les hémorragies en nappe par section des petits vaisseaux des tissus sont celles dont l'hémostase se fait le plus facilement par un double mécanisme : la rétractilité des artérioles et la coagulation du sang. Cette dernière est favorisée surtout par les propriétés coagulantes des bords de la plaie ainsi que l'ont montré les travaux de DELEZENNE, F. ARLOING, MILIAN, etc.

Les plaies par sections peuvent guérir très rapidement si elles n'ont pas été infectées et s'il n'y a pas de suppuration : réunion par première intention. Lorsqu'il y a infection, peuvent survenir les complications les plus variées (voir Infection et Inflammation).

3° Plaies contuses. — Dans celles-ci il y a à la fois diérèse et contusion, attrition des tissus. Les plus étudiées ont été celles des armes à feu, soit au cours des diverses guerres anciennes et modernes, soit par l'expérimentation. Les effets des plaies par armes à feu sont très différents suivant la grosseur du projectile et surtout sa vitesse de propulsion et de rotation. Les projectiles de vitesse faible, par exemple ceux des revolvers défectueux avec lesquels sont tentés un grand nombre de suicides ou d'agressions, n'ont souvent d'autre action que de meurtrir les tissus superficiels ou de suivre les plans de clivage pour aller se loger au loin, mais sans léser d'organe important : par exemple une balle tirée dans la région du cœur peut aller se loger dans le dos sans traverser le thorax et en glissant sous la peau le long des côtes. Par un mécanisme inverse les projectiles modernes des armes de guerre qui ont une vitesse très grande et sont de petits calibres, peuvent traverser de part en part non seulement un membre, mais même des organes tels que le poumon, ou mieux encore des régions telles que l'abdomen sans entraîner de troubles mortels. Les plaies produites sont faites comme à l'emporte-pièce et parfois insignifiantes s'il n'y a pas eu de vaisseaux ou de parties importantes du système nerveux lésés. Par contre si la balle a rencontré un plan résistant tel qu'un os, il y a des phénomènes d'éclatement qui produisent alors à distance des effets effrayants.

Nous ne faisons que mentionner les effets encore plus graves produits sur les animaux par les balles explosibles ou sur les hommes par les explosions de gaz, de grisou, de dynamite, etc., qui montrent un mélange de toutes les lésions traumatiques ; piqûres, sections, contusions, écrasements, brulûres, etc.

§ 5. — Action générale des traumatismes

Les traumatismes se comportent soit comme causes efficientes, soit comme causes adjuvantes.

1° Le traumatisme cause efficiente. — A ce point de vue les traumatismes ont des effets soit locaux, soit généraux. Les

effets locaux sont ceux que nous avons étudiés précédemment Les effets généraux concernent surtout le système nerveux (choc, syncope), le système circulatoire (anémie, hémorragies, etc.), la nutrition (soit directement, soit par réaction nerveuse), enfin le fonctionnement des différents organes (foie, rein, tube digestif).

Ces effets directs locaux ou généraux peuvent être non seulement immédiats mais encore tardifs ou éloignés. Les accidents locaux tardifs sont par exemple les troubles résultant de la cicatrisation et de la rétraction des cicatrices. Les troubles généraux tardifs ou éloignés peuvent être par exemple des manifestations de l'hystéro-traumatisme, des névroses diverses, des psychoses post-traumatiques, l'atrophie définitive de certains muscles ou de certains organes, etc. Ces faits sont actuellement de la plus haute importance non seulement générale mais pratique ; en raison de la législation nouvelle sur les accidents du travail, il faut connaître plus que jamais les suites immédiates et éloignées des traumatismes.

2° Le traumatisme cause adjuvante. — Le traumatisme et ses conséquences (choc nerveux, blessures, lésions d'organes), agit le plus souvent comme une cause adjuvante de l'infection ou l'intoxication.

Le traumatisme exagère les effets habituels des intoxications aiguës ou chroniques ; le délirium tremens causé chez un alcoolique par une blessure ou un choc violent en est l'exemple le plus typique ; nous verrons d'ailleurs que les intoxications ont, elles aussi, la répercussion la plus évidente sur les suites du traumatisme, surtout en ce qui concerne les complications inflammatoires et nerveuses.

Les effets réciproques des traumatismes et des infections ont été bien mis en évidence surtout par Verneuil. Nous ne parlons pas de l'infection banale des plaies par un germe septique porté par l'agent vulnérant ou déposé après coup, soit de l'extérieur (corps étrangers, mains ou pansements sales), soit de l'intérieur (auto-infection des plaies). Mais le traumatisme, par lui-même et par ses effets dépresseurs, a la plus grande influence sur le

veloppement des infections. On sait que c'est surtout dans les ..nds cataclysmes, au cours des guerres, que se voient les ..ndes infections, par exemple le tétanos ou la gangrène gazeuse; ..a là des phénomènes très complexes dus à ce que les plaies ..t plus profondes, anfractueuses, plus souillées et que les ..ts sont soumis à l'action du froid, de l'inanition, etc.; mais ..le du grand traumatisme est évident.

L'action des traumatismes sur les maladies générales ou locales ..té soutenue avec éclat par VERNEUIL. Cet auteur montre .. le traumatisme peut réveiller les propathies, c'est-à-dire les ..tions déjà existantes ou antérieures, et qu'il peut favoriser ..sion de nouvelles maladies. CHARCOT et VERNEUIL ont observé ..fluence des traumatismes sur les diverses manifestations ..matismales, par exemple sur le développement du rhuma..e noueux en certains points VERNEUIL a montré que le trau..tisme peut réveiller en quelque sorte une syphilis latente, ..impaludisme éteint.

..n a beaucoup étudié depuis quelques années la tuberculose ..matique. MAX SCHULLER inocule de la tuberculose à des ..maux puis traumatise une articulation : l'infection tubercu..se va se localiser sur l'articulation lésée. On est à peu près ..ord actuellement pour admettre que le traumatisme, léger ..rave, ne fait le plus souvent que réveiller une tuberculose ..nte ou localiser une infection tuberculeuse déjà existante. ..n est ainsi pour les pleurésies tuberculeuses traumatiques ..FFARD ; voir : thèse de HUGUES, Lyon, 1903). PERROUD, ..cin lyonnais, avait signalé la fréquence de la localisation ..la phtisie chez les mariniers du Rhône, au point même du ..ax que comprimait journellement un long bâton destiné ..manœuvres de leur bateau.

Tout ceci se rapporte à la grande loi générale de l'action réci..que des causes morbides entre elles; le traumatisme n'échappe ..a cette loi et agit sur les maladies locales ou générales en ..ant un *locus minoris résistantiæ* ou un affaiblissement géné..de l'organisme. Nous retrouverons ces faits à propos de ..xication et de l'infection.

CHAPITRE II

LA CHALEUR ET LE FROID

L'homme, comme tous les animaux dits à sang chaud, a une température intérieure constante (variable avec les espèces animales) et ne peut vivre qu'entre certaines limites de température.

La résistance à la chaleur et au froid est assurée chez l'homme par le système nerveux qui règle, d'une part les combustions et la production de chaleur, et d'autre part la déperdition de cette même chaleur par la peau. Nous exposerons ce mécanisme régulateur à propos de la fièvre (3e partie).

Lorsque la chaleur ou le froid sont trop intenses cette régulation ne suffit plus et il se produit des accidents locaux (brûlures, gelures) et généraux.

ARTICLE PREMIER

CHALEUR

D'une façon générale l'homme résiste beaucoup mieux au froid qu'à la chaleur. Il peut vivre à des froids de — 50°, c'est-à-dire à 87° au-dessous de sa température normale et ne peut résister longtemps à des chaleurs supérieures de 30° à sa température interne ; on voit des sujets survivre après avoir présenté une température centrale de + 28°, c'est-à-dire de 9e inférieur à la normale, tandis que la vie est incompatible avec une fièvre de + 42°5, c'est-à-dire une température supérieure de 5° à la normale.

La chaleur peut avoir des effets nuisibles de deux façons :

...en déterminant des brûlures, soit simplement en élevant la ...pérature du milieu ambiant.

§ 1. — Brulures

Les brûlures sont les altérations des tissus, plus ou moins ...ondes, causées par l'application directe d'une chaleur très ...rieure à celle de l'organisme.

Les causes des brûlures peuvent résulter du contact de tous ...orps chauds : solides, liquides ou gazeux.

1 **Effets locaux des brûlures.** — Ceux-ci varient comme ...ue et comme profondeur.

Au point de vue de l'étendue, il y a toutes les variétés ...is la pointe de feu superficielle jusqu'aux brûlures de tout ...rps, par exemple dans un incendie. Cette étendue n'est ...ans importance et les effets graves des brûlures sont sou...dus plus à celle-ci qu'à leur profondeur, surtout à cause des ...menes réflexes et des troubles de nutrition consécutifs.

Au point de vue de la profondeur on admet depuis Dupuytren ...grés de brûlures.

...deux premiers degrés s'accompagnant, l'un d'érythème et ...nd de phlyctènes, guérissent généralement sans laisser de ...s sauf parfois un peu de pigmentation. Les autres degrés ...fferent entre eux que par la profondeur des lésions et la ...istance des phénomènes de destruction, lesquels peuvent ...r jusqu'à la carbonisation complète. Dès que les couches ...des de la peau sont atteintes, il se produit ultérieurement ...i atrices extrêmement rétractiles qui peuvent avoir des ...venients graves par elles-mêmes; ainsi se produisent des ...es tardifs indépendamment des troubles primitifs.

...sheim a étudié expérimentalement les phénomènes pro... sur l'oreille d'un lapin par de l'eau portée à des tempéra... progressives : jusqu'à 44° il n'y a qu'une hyperhémie ...re, à 48° de la tuméfaction puis de l'œdème, à 52° des ...enes, et enfin de la gangrène à 56°, 60°.

2 **Phénomènes généraux des brûlures.** — Ceux-ci sont

de deux ordres, les uns immédiats, les autres tardifs ou éloignés. Ils varient naturellement selon l'étendue et la profondeur de la lésion.

Les phénomènes immédiats sont des troubles nerveux (douleurs violentes, troubles réflexes variés, syncope, etc.), circulatoires (petitesse du pouls, hypotension, défaillance cardiaque, congestions réflexes sur d'autres points du corps, sur les viscères, les poumons, etc.), thermiques (souvent élévation de la température ou au contraire hypothermie consécutive), urinaires (diminution de la quantité, augmentation de la toxicité, parfois dysurie complète).

Les lésions produites dans l'organisme ne sont pas seulement locales, au point brûlé, mais frappent secondairement le sang et les principaux organes. Il y a désorganisation des globules rouges et hémoglobinurie ; les hémorragies sont fréquentes par suite d'altérations vasculaires ou par embolies ; elles sont parfois tardives. A part les congestions viscérales, réflexes et toxiques qui se produisent surtout au niveau du foie et du poumon, on note deux lésions fréquentes et de haute gravité : des néphrites et des ulcérations du duodenum.

La pathogénie de ces altérations et des accidents généraux dépend surtout de deux ordres de phénomènes : réflexes et toxiques. Un grand nombre de symptômes généraux et de lésions viscérales peuvent être mis sur le compte des troubles réflexes produits par l'irritation massive sur un grand nombre de points des terminaisons sensitives.

Mais ce sont surtout des phénomènes toxiques qui entrent en jeu et expliquent les néphrites, les altérations intestinales par suite d'un effort d'élimination de l'organisme pour se débarrasser des produits toxiques. Ceux-ci agissent aussi sur les centres nerveux. L'action expérimentale des brûlures et les auto-intoxications qui en sont la conséquence ont été très bien étudiés à Lyon par MM. Boyer et Guinard.

Ces auteurs ont réalisé des brûlures artificielles chez les animaux, cherché la toxicité de leurs urines qui est très grande.

L'origine de ces produits toxiques est évidente. Ils proviennent des substances cellulaires, altérées sous l'influence de la destru-

...n des tissus par la chaleur ; ce sont des produits d'auto-intoxi-
...ion élaborés par l'organisme sous l'influence des brûlures,
...t localement et immédiatement aux endroits brûlés, soit
...ore à distance et dans les différents viscères où circulent les
...meurs chargées des produits de désintégration cellulaire.
... EXKEL et SPIEGLER ont décelé dans les urines des brûlés des
...duits de décomposition indiquant une destruction colossale
...es rapide de l'albumine.

Il faut attribuer aussi une grande part dans ces accidents à la
...pression des fonctions de la peau, surtout lorsqu'il s'agit de
...lures très étendues alors même qu'elles sont superficielles.
Enfin dans bien des cas il y a évidemment association des
...tions microbiennes qui pénétrant facilement par les ulcé-
...ions et trouvant un organisme affaibli s'y développent faci-
...ment et déterminent des inflammations cutanées ou viscé-
...les telles que des phlegmons, des pneumonies.

§ 2. — ACCIDENTS PRODUITS PAR L'AUGMENTATION DE LA TEMPÉRATURE AMBIANTE

...s accidents ont été étudiés expérimentalement par l'exposi-
...n d'animaux à une température progressivement croissante.
...us verrons à propos de la fièvre les résultats obtenus par
...perthermie expérimentale et le mécanisme régulateur de la
...pérature du corps et de la résistance à la chaleur.

1° **Climats chauds**. — On sait qu'en général les climats
...ds sont plus insalubres que les climats tempérés. Ceci
...erve surtout sur les sujets qui n'y sont pas acclimatés et
...lique de deux façons. D'une part, les sujets nouvellement
...rtés dans les pays chauds ne sont pas accoutumés à un
...l excès de chaleur, leur régulation se fait moins bien et le
...me nerveux s'épuise rapidement sous l'influence de cette
...permanente de fonctionnement excessif. Mais on a peut-
...exagéré ce dernier point. Les conséquences meurtrières des
...ats chauds pour les non acclimatés tiennent surtout, d'après
...a deux autres causes : d'une part les habitants des régions

tempérées, arrivant dans un pays chaud, subissent l'influence des excès, et surtout de l'intoxication par les boissons alcooliques à laquelle prédisposent la chaleur et la soif et, de la débilitation nerveuse qui en sont les conséquences immédiates ; d'autre part ces sujets ne sont pas immunisés par une longue accoutumance contre les maladies de nature spéciale qui règnent dans ces pays. Il est probable que les races accoutumées à une région, à un climat, se sont immunisées relativement et progressivement contre les maladies régnantes ; par la loi de sélection, n'ont persisté que les individus les plus robustes, et peu à peu la race est devenue moins sensible à certains virus ; tandis que les nouveaux venus sont au contraire en pleine prédisposition morbide pour tous les germes de ces pays. Cela n'explique pas évidemment tous les faits car, par exemple, certaines peuplades nègres sont très peu résistantes à certaines maladies locales.

Les climats à la fois chauds et secs sont relativement moins dangereux que les climats chauds et humides ; en effet la régulation contre la chaleur se fait par l'évaporation cutanée, plus active dans un milieu sec. On sait que des températures de 132 ont pu être supportées jusqu'à dix minutes en milieu sec, tandis qu'on ne peut supporter des bains au-dessus de 45° ou des chaleurs d'étuve (Morat et Doyon).

2° Coups de chaleur et de soleil. — Les accidents réunis sous le nom de coup de chaleur s'observent chez les soldats en marche au gros soleil, chez les chauffeurs des navires exposés aux chaleurs tropicales, les ouvriers (fondeurs, verriers) travaillant en milieux surchauffés.

M. Lacassagne admet trois degrés. Le premier est caractérisé tout d'abord par de la faiblesse, de la pesanteur des membres, puis une sorte d'asphyxie avec dyspnée douloureuse et congestion de la face, ou bien une syncope brusque. Dans le second degré on observe, en plus des précédents, des phénomènes nerveux : vertige, délire, coma et mort parfois. Dans le troisième degré il y a mort foudroyante.

Pour la pathogénie de ces accidents il faut faire jouer un rôle certain à l'action directe de la chaleur sur le crâne.

M. Vallin n'a obtenu des accidents chez le chien, avec un appareil à circulation d'eau chaude, qu'en appliquant la chaleur sur la tête. L'action du soleil sur les chiens détermine d'abord de l'agitation, de l'hyperthermie, de la dysnée, puis ensuite une prostation complète, et enfin une période de convulsions terminée par la mort avec une température de 44° et 46°.

M. Vallin soutenait que la mort survient par coagulation de la myosine à 45°; mais l'influence de la température seule n'est pas capable de ces accidents : Athanasiu, Carvalho et Richet ont pu injecter à des chiens, dans les veines ou le péritoine, de l'eau brûlante (60°) sans produire aucun trouble.

MM. Laveran et Regnard ont défendu la pathogénie nerveuse et réflexe du coup de chaleur. L'action combinée de la chaleur et des rayons solaires sur la peau détermine des troubles nerveux d'origine réflexe indiscutable et qui sont au premier plan dans cette pathogénie (voir dans la 3e partie les effets de l'hyperthermie expérimentale).

Quant au coup de soleil proprement dit (érythème cutané avec troubles nerveux) il est dû plutôt à l'action de la lumière et des rayons chimiques (voir p. 140).

ARTICLE II

LE FROID

Les effets du froid sont naturellement variables avec la température normale des animaux.

Il agit évidemment d'une façon différente suivant que l'on a affaire à des animaux à température variable qui s'adaptent très bien à la vie aux basses températures, ou aux animaux à température constante, appelés encore « à sang chaud » parce que leur température normale de l'intérieur de leurs corps oscille autour de 37-40° selon les espèces. Ainsi la température de l'homme étant en moyenne 37°,5, celle d'autres animaux est normalement plus élevée de plusieurs degrés ; le chien a norma-

lement 39°,2, la poule 40°, etc. Une température extérieure réfrigérante pour la poule ne le sera pas au même degré pour l'homme.

§ 1. — Le froid et la vie

Des températures très basses ne sont pas incompatibles avec la vie. Les microbes peuvent vivre ou du moins, s'ils ne se développent pas, ne pas mourir à des températures de 0° et au-dessous (voy. p. 269); certains microbes vivent même normalement à la température de la glace fondante.

L'action du froid sur les ferments ne semble pas très grande : sans doute elle empêche leur action fermentative, mais elle ne les détruit pas.

On peut porter les diastases à la température de 0° et même de l'air liquide (— 160°) sans les détruire. Nicolas l'a prouvé pour les toxines bactériennes ; nous avons établi avec Doyon et Chanoz que la température de l'air liquide ne détruit pas la substance agglutinante des sérums, ni la substance agglutinée des microbes. On voit donc que les ferments, comme certains êtres vivants, résistent beaucoup mieux à une température très basse qu'à une température moyennement élevée. Les diastases sont en effet détruites à + 60°, l'alexine à + 56°, les anticorps à + 65°. Enfin la plupart des microbes sont détruits à des températures variant entre 75° et 100°; au delà de 110°, il n'y a plus de vie possible.

1° Résistance des animaux supérieurs au froid. — Des températures très basses peuvent être supportées par les animaux et par l'homme. Sans parler des animaux des régions glacières, des explorateurs ont séjourné des hivers entiers dans les régions polaires, résistant à des froids de — 45° et même — 70°. Nansen rapporte qu'il pouvait rester exposé quelques minutes en bras de chemise à l'air extérieur à — 45° sans accident, mais seulement lorsqu'il n'y avait pas de vent. Dans les Alpes on voit parfois des ascensionnistes demeurer une nuit entière sur un sommet, au Mont-Blanc par exemple, dans la neige et par des froids intenses aggravés par l'ouragan : dans ces cas il n'est pas rare de voir

mourir les touristes peu entraînés et venant des villes, mais les guides, montagnards plus robustes, résistent souvent ou en sont quitte pour quelques gelures. Bien plus, on a pu retirer des sujets ensevelis depuis plusieurs heures sous la neige des avalanches et les rappeler à la vie.

Pictet a supporté un froid de 110° dans son puits réfrigérant.

Pour la résistance au froid il faut faire jouer évidemment un grand rôle aux conditions suivantes.

2° Conditions de résistance au froid. — Ce sont d'abord les *conditions extérieures ;* l'absence de vent et d'humidité rend supportables des froids intenses.

Ce sont surtout les *conditions individuelles.* Tout ce qui déprime l'organisme augmente la sensibilité au froid ; dans nos pays les sujets qui meurent de froid sont, sauf certains cas accidentels, des miséreux, mal nourris, mal vêtus, et souvent malades. Dans la campagne de Russie, les causes de dépression morale et le surmenage associés au froid ont amené la mort de centaines de mille hommes (Larrey et Desgenettes) ; dans les accidents de montagne ce sont les touristes surmenés, les moins résistants qui succombent les premiers.

La question de surface du sujet et de son âge sont des plus importantes. Les animaux de petite taille se refroidissent plus vite et résistent moins bien que les gros, car la déperdition est directement proportionnelle à la surface et inversement au volume. Au point de vue de l'âge, c'est le vieillard et l'enfant qui résistent le moins bien au froid ; le premier parce que sa nutrition est affaiblie, le second parce que son corps est plus petit et son système nerveux régulateur plus sensible. (Voir 3e partie : Hypothermie.)

L'action des intoxications est aussi des plus nette ; l'alcool, contrairement à ce que l'on peut croire, est une cause prédisposante à l'action du froid ; les cas les plus fréquents de mort par le froid ou d'hypothermie extraordinaire sont ceux d'alcooliques exposés au froid ; l'intoxication déséquilibre le système nerveux régulateur de notre température ambiante.

L'action du froid est aussi intimement liée à la brusquerie de

son action. PAUL BERT fait périr des poissons en les transportant d'une eau de + 28° dans une eau de — 12°. W. EWARDS a pu exposer des chiens nouveau-nés à des froids progressifs jusqu'à ce que leur température centrale tombe à + 13° et sans qu'ils meurent : mais ils étaient réchauffés ensuite d'une façon très lente et progressive. Inversement le réchauffement rapide des sujets refroidis les expose à toutes sortes d'accidents locaux ou généraux et peut entraîner la mort. Dans la campagne de Russie les soldats qu'on essayait de ranimer en les transportant dans une chambre chaude mouraient en proie à des accidents nerveux intenses. On sait que le meilleur traitement des gelures est le frictionnement avec de la neige, pour rétablir la circulalion d'une façon active et sans échauffement passif. Le réchauffement brusque provoque en effet une vaso-dilatation intense paralytique qui dérègle complètement le système vaso-moteur. Dans l'expérience de PAUL BERT avec les poissons, ils meurent également quand on les fait passser brusquement de l'eau froide à l'eau tiède.

§ 2. — EFFETS PATHOLOGIQUES DU FROID

On peut distinguer les effets locaux et généraux.

1° **Effets locaux**. — A part les gelures ces effets locaux portent sur la circulation et la sensibilité.

a. *Action sur la peau et le système nerveux*. — Localement le froid détermine une anémie primitive suivie bientôt d'une rougeur violacée. En même temps se développent les phénomènes douloureux intenses connus sous le nom d'onglée, et la peau perd sa sensibilité jusqu'à l'anesthésie complète. On a utilisé en thérapeutique l'action locale des réfrigérants, tels que la glace ou les liquides qui par leur vaporisation produisent un froid intense (chlorure de méthyle), pour déterminer l'anesthésie locale pour les petites opérations.

L'action locale des mêmes agents a été employée pour faire de la révulsion cutanée qui a les mêmes effets que celle produite par la chaleur : le siphonage au chlorure de méthyle pour la guérison de la sciatique en est un exemple usuel.

b. *Gelures*. — On admet trois degrés de gelures allant depuis

la rubéfaction et l'érythème pernio ou engelure vulgaire jusqu'à l'ulcération de la peau et la formation d'escarres qui aboutissent à la gangrène et la perte des régions atteintes ; ce sont surtout les extrémités éloignées du cœur, les oreilles, le nez qui sont les premières exposées aux gelures graves.

Cohnheim a étudié l'action expérimentale du froid sur l'oreille du lapin ; il a provoqué ainsi : une simple congestion à + 4°, de l'œdème à — 8°, enfin de la gangrène à — 18°. A partir de — 15°, le sang et la lymphe gèlent ; il y a destruction des globules rouges, mise en liberté de l'hémoglobine (hémoglobinurie) et les cadavres globulaires vont former des embolies et des thromboses dans les différents points du corps et des viscères.

Les lésions trouvées à l'autopsie des sujets morts par le froid sont : la production de glaçons dans le cerveau par congélation du liquide céphalo-rachidien, l'altération du sang, des congestions viscérales ; c'est le même résultat et un mécanisme assez analogue à celui des lésions occasionnées par les brûlures ; on trouve même comme dans ce dernier cas des ulcérations gastro-intestinales et des congestions des viscères lorsque les sujets ont résisté quelque temps et sont morts des suites de leurs gelures.

2° **Effets généraux du froid.** — Ces effets sont les uns directs, les autres indirects et constituent des causes adjuvantes du développement de certaines maladies.

Presque tous les effets généraux du froid sont dus à une action sur le système nerveux, surtout et tout d'abord par voie réflexe ; ce n'est qu'à la longue, et lorsqu'il y a refroidissement considérable de la masse sanguine et par conséquent des centres nerveux ou des organes internes que le froid agit par réfrigération réelle de ceux-ci. Au début, et pour la plupart des accidents, il agit de phénomènes réflexes. Ce qui semble le prouver c'est qu'on peut abaisser la température d'un animal de 2° à 5° en lui injectant dans les veines des quantités assez grandes d'eau glacée (jusqu'à 100 et 160 centimètres cubes par kilogramme) sans déterminer d'accidents sérieux. Il en est de même en injectant l'eau glacée dans le péritoine. En prenant la voie de l'artère

carotide on a au contraire des accidents convulsifs immédiats car l'eau froide agit ainsi directement sur le cerveau. Mais le refroidissement par la voie cutanée est celui qui a les effets les plus intenses. Le système régulateur vaso-moteur est en effet mis en état de fonctionnement brusque et, pour s'opposer à l'action du froid, amène un resserrement massif des capillaires périphériques qui aboutit à une vaso-dilatation inverse et compensatrice du côté des viscères et notamment de l'abdomen ; on sait en effet qu'il y a balancement entre les deux circulations périphérique et centrale (Dastre et Morat). Sous l'influence de ces modifications brusques du système nerveux et de la circulation se développent des troubles cardiaques, sécrétoires, congestifs internes, etc.

Les autres effets du froid portent sur toutes les fonctions. Son action sur la température est d'amener de l'hypothermie d'abord périphérique puis centrale. (Pour le mécanisme et les effets de cette hypothermie, voy. 3e partie).

La syncope est produite par l'action brusque du froid et non par la réfrigération elle-même. On peut faire succomber un animal en le plongeant dans l'eau à —4°; même si l'on maintient la tête hors de l'eau il y a syncope cardiaque et respiratoire et parfois mort en quelques minutes. C'est ce qui explique la différence paradoxale entre les noyés dans de l'eau très froide et les noyés dans l'eau tiède. Ces derniers peuvent être rappelés à la vie après avoir séjourné longtemps sous l'eau ; il n'y a pas eu arrêt subit des mouvements respiratoires, l'eau a pénétré dans les bronches, ils sont cyanotiques, bleuâtres. Dans l'autre cas, l'action du froid subit a déterminé une syncope du cœur et de la respiration et il y a eu arrêt brusque des fonctions de telle sorte qu'ils ne sont pas cyanosés mais blancs (asphyxie blanche) et l'eau n'a pas pénétré dans les bronches.

La respiration artificielle peut rappeler à la vie des sujets plongés par le froid progressif dans un état de mort apparente (Richet et Rondeau).

Les phénomènes sécrétoires sous l'action du froid sont bien connus, telle la polyurie consécutive certainement à une congestion réflexe du rein sous l'action du froid cutané. La conges-

tion des autres viscères peut conduire à des complications soit purement passives, soit infectieuses, comme nous allons le voir tout à l'heure.

L'action du froid sur la faim est très curieuse ; dans les expériences de PICTET dans son puits réfrigérant cet auteur éprouvait une faim dévorante. LETULLE et RIBART ont appliqué ce résultat au traitement de l'anorexie des tuberculeux en appliquant sur l'estomac des sachets réfrigérants (Cryothérapie).

3° Le froid cause adjuvante des maladies. — De toute antiquité on a connu les maladies dites « à frigore ». Mais on a certainement exagéré l'influence du froid sur beaucoup d'entre elles. S'il y a un certain nombre d'affections où l'action du froid est indéniable il n'y en a presque pas où il soit la cause unique et directe (sauf dans les cas de gelures et de réfrigération intense). Mais pour la plupart des maladies à frigore il n'est pas nécessaire que l'action du froid soit très vive ; un courant d'air, un léger refroidissement peuvent déterminer une névralgie ou une pneumonie ; le fait de plonger un doigt dans l'eau glacée peut déterminer l'accès d'hémoglobinurie. Certains sujets, surtout les arthritiques, sont très sensibles au froid, et spécialement aux légères excitations cutanées produites par exemple par un courant d'air.

Le froid peut déterminer des affections locales, telle que la névralgie faciale ou la paralysie de certains nerfs ; des affections générales ou plutôt des accès aigus dans les états généraux, tels que l'accès de goutte ou celui d'hémoglobinurie paroxystique. Mais le froid a été invoqué surtout comme cause d'une série de maladies que l'on reconnaît aujourd'hui être d'origine infectieuse. Les deux exemples les plus frappants sont ceux des affections pulmonaires et rénales. La néphrite « à frigore » de la scarlatine est probablement causée par l'infection jointe à la congestion du rein qui se produit sous l'influence du refroidissement cutané, au cours de la convalescence d'une maladie qui prédispose à la néphrite. Pour la pleurésie à frigore, le froid ne fait que créer la localisation d'une infection tuberculeuse restée jusque-là latente.

Le mécanisme de l'action du froid sur les maladies infectieuses ou autres peut être double.

Il peut agir en refroidissant l'organisme, comme dans l'expérience célèbre de PASTEUR qui fait prendre à la poule le charbon auquel elle est réfractaire, en abaissant sa température par un bain froid.

Le froid agit surtout par voie réflexe en modifiant les conditions de la circulation périphérique et en même temps des organes profonds. Ce qui prouve bien cette action réflexe et son importance, c'est que le froid brusque a des effets bien plus dangereux que la réfrigération progressive : nous avons déjà abordé ce point.

Dans les bains froids employés pour le traitement de la fièvre typhoïde on admet actuellement que c'est bien plus l'action excitante et tonique du bain qui agit sur les échanges et sur la maladie, que la réfrigération du sujet elle-même. Mais nous n'avons pas à aborder ici cette question thérapeutique.

CHAPITRE III

PRESSION BAROMÉTRIQUE

Etant données les conditions normales de la respiration (nécessité d'un certain équilibre entre la tension des gaz du sang et de ceux de l'atmosphère), étant données aussi les conditions de pression de tous les liquides intra-organiques et notamment ceux de l'oreille interne, on conçoit que les variations de la pression barométrique aient une grande influence sur la santé. De simples variations telles qu'on les observe journellement sans changer de pays ni d'altitude ont un effet indiscutable sur le système nerveux et sur le fonctionnement général de notre organisme ; certains sujets sont spécialement prédisposés à ces états de dépression ou d'agitation nerveuse, d'incapacité intellectuelle, de changement de caractère, etc. sous l'influence des simples variations accidentelles et journalières de la pression barométrique. L'ensemble de ces troubles nerveux a été appelé par Roger « névrose barométrique ». Ce terme est quelque peu exagéré ; il serait plus vrai de dire : exagération des troubles nerveux chez les prédisposés sous l'influence des changements de pression. C'est surtout l'abaissement de la tension barométrique qui influe en mal sur notre organisme, tandis qu'au contraire l'élévation de cette pression donne en général plus de vigueur corporelle et psychique ; mais les brusques variations de la pression telles qu'elles se voient au moment de certains orages, ont aussi une action indéniable, qu'il s'agisse d'une élévation ou d'un abaissement du baromètre. Ces actions varient d'ailleurs avec les sujets ; les malades à hypertension se trouvent mieux d'une pression faible tandis que c'est le contraire pour les malades à hypotension.

Il faut d'ailleurs admettre l'influence de beaucoup d'autres

causes atmosphériques, mais dont la plupart nous sont inconnues, telles que celle de l'électricité et peut-être d'une série de radiations inconnues. Ce que nous dirons du rôle de la lumière, de l'électricité dans les phénomènes de la vie (voir plus loin) fera mieux comprendre les données précédentes.

Les mêmes conditions agissent sur la marche des épidémies en influant soit sur notre organisme pour le rendre plus vulnérable, soit peut-être sur les virus pour les exalter ou les atténuer.

Mais, à part ces points secondaires ou mal connus, l'influence de la pression joue le rôle essentiel dans la pathogénie des accidents tels que l'asphyxie, le mal des montagnes, les variations des globules rouges par l'altitude ; et la question de pression est liée à une série de phénomènes pathologiques ou de données thérapeutiques.

Les bases physiologiques des troubles morbides que nous allons étudier sont les suivantes :

La respiration, c'est-à-dire les échanges entre les gaz de l'air et les gaz du sang résultent d'un conflit entre ces derniers ; une des conditions principales de la qualité de ces échanges réside dans le rapport de la pression entre ces différents gaz du sang et de l'atmosphère. La vie n'est possible que dans un milieu qui renferme à des pressions déterminées l'oxygène et l'acide carbonique.

Paul Bert a démontré qu'il existe trois modes d'asphyxie par changement dans la tension des gaz normaux de l'atmosphère : 1° une asphyxie par insuffisance de la tension de l'oxygène ; 2° une asphyxie par excès de la tension de ce même gaz ; 3° une asphyxie par excès de la tension de l'acide carbonique.

Le même auteur a établi dans le même ordre d'idées que l'asphyxie ne dépend pas de la pression barométrique totale mais de la pression individuelle des gaz qui y sont contenus, oxygène et acide carbonique. Aussi verrons-nous à propos du mal des montagnes que les troubles morbides sont liés à la raréfaction de l'oxygène et non à la raréfaction de l'air en lui-même.

Les lois que Paul Bert a dégagées de ces travaux se résument

ainsi : 1° l'action sur les êtres vivants des substances gazeuses introduites dans l'organisme par la voie respiratoire est liée étroitement à la valeur de la tension individuelle de ces substances dans le milieu respiré ; 2° pour les gaz nécessaires à l'entretien de la vie, il y a un optimum compris entre certaines de ces tensions limites au-dessous et au-dessus desquelles l'équilibre sur lequel dépend la vie est également menacé et finalement détruit (Mosnat et Doyon).

Nous allons voir les troubles qui résultent de l'exposition de l'organisme en deça et au delà de ces limites normales.

ARTICLE PREMIER

TROUBLES PAR DIMINUTION DE PRESSION

Nous étudierons l'asphyxie lente ordinaire qui nous aidera à comprendre la pathogénie du mal des montagnes et enfin les modifications sanguines et biologiques générales qui expliquent les modifications de l'organisme aux grandes hauteurs et conduisent à des notions importantes sur la cure d'altitude.

§ 1. — Asphyxie ordinaire par diminution de pression de l'oxygène

L'asphyxie dans les conditions pathologiques ordinaires tenant aux modifications de l'air respiré se produit par le même mécanisme général qui sera invoqué à propos du mal des montagnes, c'est-à-dire le manque d'oxygène ou mieux le manque de tension de l'oxygène dans l'air respiré. Nous avons en vue surtout l'asphyxie qui se produit dans un milieu confiné et qui est par conséquent lente mais progressive. Les conditions sont réalisées par exemple dans certains accidents où des ouvriers restent ensevelis dans un espace restreint, ou bien expérimentalement sur les animaux enfermés dans la cloche de Paul Bert. Dans ces cas il y a altération parallèle du milieu atmosphérique et du milieu sanguin. Dans le milieu atmosphérique la consom-

mation de l'oxygène se réduit graduellement, la production de l'acide carbonique diminue, mais le résultat total est naturellement une augmentation absolue de la quantité d'acide carbonique et une diminution absolue de la quantité d'oxygène libre. Sur un graphique on voit les deux courbes marcher l'une sur l'autre et se croiser. Pendant ce temps la température de l'animal baisse graduellement. Dans le sang du sujet, il y a des altérations corrélatives spéciales pour l'oxygène et l'acide carbonique : l'oxygène ne diminue pas dès le début mais seulement vers la fin de l'asphyxie, car le sang semble résister à l'altération de l'air et conserver son oxygène tant que cette altération et l'abaissement de tension de l'oxygène de l'air n'ont pas été jusqu'à un certain point à partir duquel l'oxyhémoglobine se dissocie ; l'acide carbonique augmente d'abord dans le sang puis tout à coup diminue, fait peu explicable.

La mort est due à la privation d'oxygène et non à l'accumulation de l'acide carbonique dans l'air et dans le sang. En effet, chez le chien, la mort par asphyxie dans l'air confiné survient avant que la proportion de l'acide carbonique, soit dans l'air, soit dans le sang, ait atteint les chiffres fixés par l'observation pour amener la mort. Mais naturellement l'acide carbonique agit dans ces cas comme un gaz inerte prenant la place de l'oxygène.

Les symptômes de cette asphyxie par défaut de tension de l'oxygène commencent à paraître dans la cloche des expériences de Paul Bert lorsque le baromètre marque 40° pour un air de composition normale. Les premiers effets sont l'accélération de la respiration, du pouls, et une augmentation de la circulation cutanée ; en même temps apparaissent des nausées, parfois des vomissements. On observe ensuite de la paresse du système locomoteur, une diminution de la sensibilité et de l'intelligence ; le sujet tombe dans une sorte d'asthénie et d'apathie générales. Parfois, aux approches de la mort, ces phénomènes font place à quelques symptômes d'excitation qui peuvent aller jusqu'aux convulsions. Pendant la durée de l'expérience on constate dans les urines la diminution de l'urée, et de la glycosurie ; il y a hyperglycémie (Dastre) ; la température s'abaisse

·rtout chez les petits animaux et ils meurent en hypothermie.

La mort des animaux en expérience (moineaux) arrive cons-·amment lorsque la tension de l'oxygène est de $\frac{1}{21}$ d'atmo-·bère au lieu de 1,5 qu'elle est dans l'air normal, ou encore ·que sa tension partielle est réduite à 1/4 environ de ce ·elle est normalement.

·n peut éviter la mort dans une atmosphère où l'oxygène ·en tension insuffisante, en augmentant la proportion de ·ygène sans changer la tension totale du milieu. C'est ·si que Paul Bert, en respirant de l'oxygène pur, a pu ·s sa cloche à expérience résister aux accidents qui tuaient ·é de lui de petits animaux ; les accidents se produisaient ·illeurs chez l'observateur dès qu'il cessait d'absorber l'oxy-·e.

§ 2. — Troubles et réactions produits par l'altitude

Les données que nous venons d'exposer précédemment sont ·rout physiologiques et expérimentales, mais elles vont ·ver leurs applications dans la pathogénie des états que nous ·ns étudier.

A) — Mal des montagnes

Les symptômes de ce mal curieux sont bien connus : il débute ·de la fatigue et de l'asthénie, puis surviennent rapidement ·symptômes nerveux (vertiges, céphalée souvent atroce, bour-·nements d'oreille, dépression psychique), circulatoires (accé-·ration du pouls et hypotension, cyanose périphérique), respira-·s accélération de la respiration et dyspnée intense), et ·n des troubles digestifs (salivation, nausées, vomissements, ·ques). Tous ces symptômes peuvent se trouver réunis, don-·nant un tableau fort comparable à celui du mal de mer. Ce qui ·oine, c'est l'adynamie musculaire et psychique : le sujet livré ·lui-même s'arrête et se laisserait plutôt mourir que de faire le ·oindre effort pour échapper au danger. Il y a des formes

frustes dans lesquelles il y a simplement un peu de céphalée, de dyspnée avec fatigue excessive.

Le mal des montagnes peut survenir à de faibles altitudes, à partir de 1.500 mètres pour des sujets peu entraînés; il est très fréquent au delà de 3.000 mètres.

Le *mal des ballons* présente des symptômes analogues, mais il ne survient qu'à des altitudes bien plus élevées, ce qui prouve que dans le mal des montagnes il n'y a pas seulement l'action de la dépression atmosphérique.

La raréfaction de l'air dans les ascensions en ballon peut entraîner la mort; on connaît celle de Crocé-Spinelli, qui périt à une altitude de 8.600 mètres, n'ayant pu se servir des réserves d'oxygène qu'il avait emportées pour se préserver à l'instar de Paul Bert dans sa cloche à dépression barométrique.

Il est absolument admis actuellement (Jourdanet, Paul Bert, Regnard) qu'il faut incriminer la diminution de tension de l'oxygène résultant de la dépression barométrique, c'est-à-dire de ce que l'on appelle la raréfaction de l'air. Cette théorie émise par Jourdanet a été prouvée par les expériences de Paul Bert que nous avons exposées et par les analyses du sang des animaux maintenus dans l'air raréfié.

Pour une dépression correspondant à 2.000 mètres d'altitude l'oxygène diminue de 13 p. 100, et à 8.500 mètres, de 50 p. 100; or nous avons vu que la mort survient quand l'oxygène diminue des 3/4. Les diminutions de pression atmosphérique dues à l'altitude sont les suivantes. Au bord de la mer, c'est-à-dire à l'altitude de 0 la pression est de 760 millimètres de mercure; à 1.000 mètres, à Chamonix par exemple, elle n'est plus que de 670; au sommet du Mont-Blanc (4.810 mètres), elle n'est plus que de 420; enfin dans l'ascension de Crocé-Spinelli en ballon à 8.600 mètres, elle n'était plus que de 260.

Nous ne faisons que signaler la *théorie de Mosso* sur l'*acapnie*, qui voudrait que le mal des montagnes soit dû au contraire à la diminution de l'acide carbonique.

Il y a évidemment des causes accessoires du mal de l'altitude; il faut faire jouer un rôle certain au froid, aux troubles digestifs et surtout à la fatigue; il est de règle que ce soient les

sujets les mieux entraînés et les moins fatigués qui résistent le mieux. Il y a aussi une question de résistance de l'appareil circulatoire. La fatigue musculaire des ascensions jointe à la raréfaction de l'oxygène demande davantage de respirations et de battements du cœur. Mais l'accélération du pouls est plus forte et surtout plus persistante chez certains sujets. Nous avons observé nous-mêmes sur une caravane de 18 alpinistes les conditions du pouls avant, pendant et après des ascensions jusqu'à 4.000 mètres. Nous avons constaté que l'accélération du pouls est le plus souvent en raison inverse de l'acclimatement, de l'entraînement et de la résistance individuelle ; c'est surtout la fatigue qui produit la tachycardie extrême bien plus que l'altitude. on voit en effet des alpinistes avoir davantage de pulsations à la descente d'un sommet qu'à la montée à cause de l'accumulation de la fatigue et bien qu'ils redescendent progressivement vers une pression barométrique plus normale.

Marey a incriminé dans les troubles résultant de la raréfaction brusque de l'air, l'augmentation relative de tension des gaz intestinaux qui dilatent les intestins et vont comprimer le diaphragme et gêner le cœur et les poumons ; on peut invoquer un mécanisme analogue pour expliquer une petite partie des accidents rapides de l'altitude ; Paul Bert cependant n'admet pas les vues de Marey.

B) — Réactions générales dues a l'altitude

Malgré ce que nous venons de dire, la vie est possible aux grandes altitudes. Il y a des villes au Mexique qui sont situées à de très grandes hauteurs. On peut donc s'acclimater à la dépression barométrique ; mais d'après Jourdanet, la santé des habitants de ces villes serait précaire par suite de l'anoxhémie.

Sans parler de la vie à d'aussi fortes altitudes, on a éprouvé les bons effets d'un séjour à des hauteurs moyennes telles que 1.000 ou 2.000 mètres, et la *cure d'altitude* est souvent conseillée non seulement dans la tuberculose, mais pour certains convalescents et surtout dans le traitement de certaines anémies.

D'où viennent ces bons effets de l'altitude ? On les a beaucoup

étudiés ces dernières années chez les animaux et chez l'homme, soit à la suite d'un séjour prolongé dans des pays élevés, soit pendant et à la suite d'une grande ascension (voir la Revue générale de M. Lépine, *Semaine Médicale*, 1898).

Les faits les mieux observés paraissent les suivants.

1° Action sur le sang. — Le sang absorbe mieux l'oxygène après un séjour à la montagne. Paul Bert a constaté ce fait, et aussi l'augmentation de l'hémoglobine, chez les animaux élevés pendant plusieurs générations au Pic du Midi, ou chez des moutons nés dans la plaine et ayant vécu ensuite sur cette montagne. Suter et Jacquet ont fait des expériences capitales sur des lots de lapins placés les uns à Davos (1.600 mètres d'altitude) pendant quatre semaines et les autres conservés à Bâle. Le dosage du fer de ces lapins a montré que ceux de Davos renfermaient un cinquième de plus de fer que les autres ; il faut pour cela un séjour prolongé, et Weiss a eu des résultats négatifs après un séjour trop court.

Les globules rouges augmentent de nombre. Cette hyperglobulie a été observée par Viault en Amérique et au Pic du Midi, par Egger à Arosa (1.800 mètres) chez des sujets sains, des tuberculeux et des anémiques ; par Karcher à Champéry ; par Foa au Mont Rose (4.560 mètres).

Cette hyperglobulie des altitudes est très rapide, se produit en quelques heures, atteint son maximum en quelques jours, du moins chez les gens sains, mais elle disparaît chez ceux-ci par le retour à la plaine. Elle est proportionnellement plus grande pour des altitudes moyennes et n'augmente pas en raison de la dépression barométrique. Elle paraît moins rapide dans certains cas chez les anémiques, mais elle serait plus stable et persisterait, au moins en partie, après le retour dans la plaine.

Les globules présenteraient dans ces conditions un grand nombre de formes plus petites, et, chez les animaux dans la cloche de Paul Bert, on a trouvé des globules rouges à noyaux, ce qui semblerait indiquer une réaction des organes hématopoïétiques, ou du moins une mise en liberté de globules nouveaux.

2° **Explication de ces effets.** — L'explication de ces faits a été mise dès le début sur le compte de la dépression barométrique. En effet, dans les expériences sur les animaux dans la loche, et notamment dans celle de REGNARD qui conserva des cobayes pendant trois semaines, on a constaté une plus grande absorption d'oxygène par leur sang et de l'hyperglobulie, absolument comme chez les animaux de montagne.

Mais cette influence de la dépression a été diversement expliquée. Pour GRAWITZ, il y aurait un épaississement du sang et l'hyperglobulie ne serait qu'apparente et relative. Il est de fait que sur les hauteurs, les sécrétions et notamment la sécrétion urinaire diminuent, il y a des modifications de la nutrition et il serait possible qu'une portion des parties liquides du plasma passe dans les tissus, BUNGE disait dans les cavités lymphatiques. D'autre part la sécheresse de l'air de ces régions entraîne une sorte de dessiccation de l'organisme.

Bien plus, cette hyperglobulie elle-même a été discutée dans des expériences plus récentes de AMBARD, BEAUJARD, ARMAND-DELILLE, E. MAYER, KALUGAREANU et HENRY, qui sans contester le fait de l'augmentation des globules dans le sang de la périphérie, contestent qu'il y ait une augmentation absolue du nombre total des globules du sang ; car dans les gros troncs artériels on constaterait presque toujours au contraire une diminution : il y aurait hyperglobulie périphérique et hypoglobulie centrale compensatrice. FOA pense de même que l'hyperglobulie est due à une stase du sang dans les vaisseaux périphériques dilatés.

Au point de vue de l'hémoglobine se sont produites les mêmes contradictions. Pour MUNTZ, EGGER, FOA, il y a augmentation d'hémoglobine, pour ABDERHALDEN, cette augmentation n'est qu'apparente. Aussi pour certains auteurs la fameuse hyperglobulie des altitudes ne serait pas prouvée.

Mais un travail tout récent de GUILLEMARD et MOOG semble ramener la question aux conclusions des premiers auteurs. Leurs expériences faites dans la région du Mont Blanc ont porté principalement sur l'examen de la *richesse des globules rouges en hémoglobine*. Ils ont constaté que l'hyperglobulie périphé-

2° Asphyxie par excès de tension de l'oxygène. — On savait depuis LAVOISIER que le défaut d'oxygène peut tuer : c'est PAUL BERT qui a prouvé que ce gaz peut tuer aussi par excès.

Si, comme dans les expériences de PAUL BERT, on augmente progressivement la tension de l'oxygène dans le mélange gazeux respiré, on voit que l'animal supporte sans danger 2 et 3 atmosphères ; mais des signes d'asphyxie surviennent à partir de 5 atmosphères, et il succombe si on le laisse quelque temps dans ces conditions. La mort survient lorsque la tension de l'oxygène est environ vingt fois plus forte que normalement. Dans l'air ordinaire les accidents commencent entre 6 et 12 atmosphères de pression totale. Fait très curieux, les échanges gazeux respiratoires, loin d'être augmentés, sont diminués dans l'intoxication par l'oxygène, et l'exagération de la pression partielle de l'oxygène diminue sa consommation et la formation parallèle de l'acide carbonique ; il y aurait aussi diminution de l'urée, hyperglycémie et glycosurie, et en même temps hypothermie considérable.

Cette intoxication par l'oxygène ne s'observe jamais en pathologie, mais elle est d'un très grand intérêt au point de vue de la biologie générale et nous montre une fois de plus, comme nous le répéterons à propos des poisons en général, qu'*il n'y a pour ainsi dire pas de substance qui ne puisse être toxique dans certaines conditions* de dose, pas même l'oxygène, source de la respiration, de la chaleur et de la vie.

3° Accidents de la décompression. — Il y a des cas où les notions précédentes peuvent encore trouver une utilisation. Pour les travaux qui se font au fond de l'eau, dans les fleuves, on emploie des cloches métalliques dans lesquelles on comprime de l'air pour chasser l'eau de l'intérieur de la cloche et permettre le travail à sec au fond du lit du fleuve (méthode de TRIGER, ingénieur français).

La pression est portée dans ces cas à 5 atmosphères et même plus. Les ouvriers n'y éprouvent pas d'accidents, mais ceux-ci éclatent souvent lorsqu'on ramène les sujets à l'air extérieur

trop brusquement et en leur faisant subir une décompression rapide.

Les accidents sont des vertiges, souvent avec perte de connaissance, du délire, des convulsions, des paralysies diverses, des hémorragies nasales et pulmonaires ; il y a souvent de l'anxiété respiratoire avec petitesse du pouls et refroidissement périphérique. Beaucoup tombent dans le coma, d'autres meurent subitement. Les suites tardives sont le plus souvent des paralysies et surtout des paraplégies. Celles-ci sont dues à des hémorragies des centres nerveux, à des hématomyélies s'accompagnant de compression, de destruction de certains faisceaux médullaires et de troubles moteurs trophiques et sensitifs des plus variés (voir thèse de Jean Lépine, *Les Hématomyélies*, Lyon, 1899).

La pathogénie de ces accidents est simple. Les gaz de l'atmosphère se sont dissous dans le sang proportionnellement à la pression ; au moment de la décompression, ces gaz sont libérés en place et le système circulatoire se remplit de bulles qui produisent des embolies multiples dans tous les petits vaisseaux ; il y a un phénomène analogue, comme le disent Morat et Doyon, à celui du dégagement des bulles d'une bouteille d'eau de Seltz qu'on débouche. Les hémorragies des centres nerveux peuvent être dues soient à ces embolies, soit à des variations brusques de la pression sanguine que ne peuvent supporter les vaisseaux capillaires des centres nerveux.

CHAPITRE IV

LUMIÈRE

Nous étudierons successivement le rôle de la lumière dans les phénomènes biologiques normaux, puis dans les phénomènes pathologiques et enfin dirons quelques mots de son rôle en thérapeutique, vu l'actualité de la question.

ARTICLE PREMIER

LA LUMIÈRE ET LA VIE

La lumière est un des agents physiques dont l'importance est la plus grande sur notre globe; aussi ses effets sont-ils multiples et puissants.

Il nous faut tout d'abord examiner la nature des rayons lumineux et leur origine.

La lumière est due à l'ébranlement par un corps qui vibre d'une manière spéciale (soleil ou objets lumineux) d'une substance impondérable, l'*éther*. Les corps, dès qu'ils deviennent incandescents, engendrent cette vibration de l'éther laquelle se répète sur les objets éclairés. Les particules d'éther vibrant au contact de ceux-ci ne sont pas celles de la source lumineuse qui se sont déplacées : il n'y a point de transport d'éther. Seul, le mouvement vibratoire s'est transporté, par le fait que toutes les particules d'éther comprises sur le trajet de la lumière ont successivement vibré, se communiquant leur mouvement. Ce déplacement des vibrations se fait suivant des lignes droites qui forment ce qu'on nomme les *rayons lumineux*.

La vitesse de ce mouvement vibratoire est dans le vide ou

dans les espaces interplanétaires de 300.000 kilomètres par seconde.

La source naturelle de lumière la plus puissante est le soleil. Sa lumière est *blanche*, mais toute lumière blanche n'est pas simple. On s'en rend compte en obligeant la lumière à subir une *modification* par son passage à travers certains milieux dits réfringents, dont le *prisme* offre un exemple. La lumière blanche se divise alors en *nombreux faisceaux* diversement colorés dont l'ensemble forme un *spectre*.

Chacun des faisceaux colorés est *indécomposable*, sa couleur est simple : ce sont des rayons lumineux *monochromatiques*. Il y en a sept pour le spectre solaire : violet, indigo, bleu, vert, jaune, orangé, rouge.

Chaque rayon d'une couleur déterminée est rigoureusement caractérisé par le *nombre de vibrations* qu'une particule d'éther placée sur le trajet du rayon effectue en une seconde. Ainsi pour les rayons limitant le spectre dans l'extrême *violet* visible ce nombre est de 756 trillions de vibrations par seconde, dans l'extrême *rouge* il n'est plus que de 400 trillions par seconde. La décroissance du nombre de vibrations se fait régulièrement du violet au rouge. Comme les rayons qui vibrent le plus vite sont aussi ceux qui sont le plus déviés par un prisme, on dit aussi qu'ils sont *les plus réfrangibles*, les rayons qui vibrent le moins vite étant *les moins réfrangibles*.

La partie moyenne du spectre est celle qui affecte le mieux notre rétine, c'est la partie lumineuse ; la portion située du côté du violet impressionne rapidement une plaque photographique, c'est la partie *chimique* ; la portion avoisinant le rouge élève vite la température d'un thermomètre, c'est la partie *calorifique* du spectre. Cependant, quoique à un degré beaucoup plus faible, chaque région du spectre, en dehors de son action prépondérante, possède l'action des deux autres parties.

Ce n'est pas tout, de chaque côté de la partie du spectre observable par l'œil se trouvent deux zones très étendues : l'*infra-rouge* dans lequel le nombre des vibrations s'abaisse lentement de 400 trillions a 5 trillions, et l'*ultra-violet* où les vibrations s'élèvent de 756 trillions à 3.000 trillions. L'ultra-violet est particuliè-

rement remarquable. Les radiations qui le constituent sont très rapidement *absorbées* par tous les corps, elles exercent des *actions chimiques* puissantes, elles excitent au plus haut point la *fluorescence* et la *phosphorescence*, enfin elles *déchargent les corps électrisés* négativement.

Parmi les sources lumineuses artificielles, l'arc voltaïque est la source qui donne la lumière la plus comparable à celle du soleil. Dans l'action physiologique de la lumière il n'y a pas lieu de séparer l'action de l'arc voltaïque de celle du soleil.

§ 1. — Action sur les microbes

1° Action sur les microorganismes pathogènes. — La lumière blanche, celle du soleil par exemple, a un pouvoir bactéricide évident. Ce pouvoir fut étudié pour la première fois par Spallanzani en 1700. Après lui Downes et Blunt purent stériliser des cultures microbiennes. Arloing à Lyon, puis Duclaux à Paris, démontrèrent la réalité de ces faits. Arloing a pu atténuer du virus charbonneux en l'exposant à la lumière solaire et s'en servir après comme vaccin; on peut détruire le bacille de la tuberculose (Koch), le bacille d'Eberth (Buchner et Krause), le bacille de la peste et du choléra, le bacille de Löffler, etc. On peut dire qu'aucune espèce microbienne ne peut résister à une exposition à la lumière suffisamment prolongée (voir page 270).

2° Quelle est la partie bactéricide du spectre ? — Mais cette action bactéricide n'est point dévolue également à tous les rayons du spectre. Les rayons *violets* ou rayons chimiques sont de beaucoup les plus actifs ainsi que l'ont montré les recherches d'Arloing, de Finsen et Bie reprises récemment par Chatin et Nicolau. Les rayons rouges sont à peu près complètement dénués de pouvoir bactéricide et ne se comportent pas autrement que l'obscurité.

3° Action sur les ferments et les zymases — La lumière ne se contente pas d'agir sur les microbes, elle agit également d'une façon très énergique sur les fermentations. La fermenta-

tion acétique, la fermentation alcoolique sont complètement paralysées : on sait du reste que les vignerons choisissent de préférence pour leurs cuves un endroit obscur. La sucrase, la présure, l'amylase sont paralysées puis détruites. PAZZA a détruit en cent jours d'exposition au soleil toute l'activité de la toxine diphtérique. Comme l'a fait remarquer DUCLAUX, les toxines sont des substances oxydables, c'est en précipitant cette oxydation qu'agit la lumière et l'action est d'autant plus rapide que la toxine insolée offre à l'air une plus large surface.

4° Purification par la lumière du sol et de l'eau. — On comprend dès lors toute l'importance de la lumière au point de vue de l'hygiène. Ouvrir au grand soleil ses appartements, c'est y faire pénétrer le désinfectant le plus puissant et le plus efficace. N'est-ce pas ainsi du reste que le sol, les eaux des rivières, des fleuves, les eaux polluées des égouts redeviennent pures et aseptiques. Nous reviendrons plus loin sur cette intéressante question. C'est sans doute ces propriétés purificatrices que les Grecs avaient voulu rappeler dans leurs mythes fameux lorsqu'ils donnaient pour père à Esculape (le dieu de la Médecine) l'éclatant Phébus Apollon, le dieu du Soleil.

§ 2. — ACTION SUR LES ANIMAUX

L'action de la lumière sur les animaux n'est qu'une partie de son influence générale. Les végétaux sont plus sensibles encore, ce sont les vrais et directs transformateurs de l'énergie solaire mais l'étude de cette action ne rentre point dans notre sujet. Chez les animaux on peut constater sous l'influence de la lumière des phénomènes mécaniques et chimiques ainsi que des phénomènes morphologiques, mais ces phénomènes sont très complexes, car il faut tenir compte du système nerveux. Son rôle étant justement un rôle d'harmonie, de relation, d'équilibre, le rapport entre les différents organes, l'action de la lumière sur les organismes est toujours par son intermédiaire déviée et modifiée.

1° Phénomènes mécaniques et chimiques. — Les rayons lumineux et spécialement les rayons chimiques peuvent produire chez les animaux des phénomènes d'orientation, de mouvements, soit de l'organisme tout entier, soit seulement d'une partie de cet organisme. C'est là de la photomotricité ou de l'héliotropisme animal à mettre en parallèle avec l'héliotropisme végétal. On voit ainsi de nombreux animaux se diriger vers la lumière ou orienter leur corps de façon à la recevoir en plus grande quantité.

a. *Action des lumières colorées.* — Les divers rayons du spectre sont à ce sujet différemment actifs. En général les animaux qui vivent habituellement sous terre (nyctalophiles) se réfugient dans la zone orangée et rouge du spectre dont l'action chimique est nulle et équivaut à l'obscurité ; ceux qui affectionnent le soleil (héméralophiles) se déplacent vers le violet et l'ultra-violet. Ainsi les limaces grises, les blattes, les lombrics se massent dans le rouge et le jaune ; les abeilles, les moustiques, les papillons, se précipitent vers le bleu et le violet.

b. *Déplacements cellulaires.* — Ce n'est point seulement l'organisme entier qui réagit à la lumière mais chacune de ses parties constituantes. Ainsi les cellules pigmentaires de la peau du caméléon (chromatophores) se déplacent quand la lumière les frappe ; les chromatophores des Céphalopodes se comportent de même. Finsen a pu obtenir des modifications des globules rouges de la grenouille en exposant l'animal à la lumière, enfin chez de nombreux infusoires ciliés les cils s'agitent d'autant plus que la lumière est plus forte.

Les rayons lumineux et spécialement les rayons *chimiques* sont donc comme l'a fait très justement remarquer Finsen, « des promoteurs de vie et d'énergie ».

c. *Action sur les pigments et la pigmentation.* — Chez la plupart des animaux exposés à la lumière la peau présente un pigment spécial qui fonce si la lumière devient plus vive. C'est un phénomène analogue à la formation de la chlorophylle chez les végétaux. Parfois même la lumière est absolument nécessaire à la formation du pigment comme l'a montré Raph. Dubois pour la *pourpre*. Chez le Murex brandaris la purpurine et la

corpurase ne réagissent l'une sur l'autre qu'en présence de la lumière pour donner le pigment rouge violacé.

Le pelage des animaux polaires devient blanc pendant les longues nuits d'hiver ; celui des animaux des tropiques est beaucoup plus foncé que celui de nos pays. Enfin, vérification expérimentale, on a pu blanchir certains animaux en les transportant à l'obscurité, les recolorer en les ramenant à la lumière. Poulton et Merriefield ont même pu teinter à volonté le tégument de chenilles en les plaçant dans des boîtes fermées par des verres de teintes diverses.

d. *Action sur les phénomènes vitaux en général.* — La lumière ne se borne pas à produire des effets chimiques locaux, elle modifie d'*une façon générale* les phénomènes chimiques d'où procède la vie des animaux. Elle accélère toutes les fonctions organiques et les échanges avec le monde extérieur. La quantité de CO^2 émise pendant la respiration est d'un quart plus abondante chez des grenouilles, des pigeons, des poulets, des chiens exposés à la lumière. On a vu chez le rat le nombre des globules sanguins augmenter à la suite d'expositions de l'animal à la lumière, enfin on aurait produit l'engraissement rapide de porcs et de taureaux dans des étables éclairées à la lumière violette (Pizzanton).

2° **Phénomènes morphologiques.** — Les phénomènes morphologiques ne sont pas moins importants.

a. *Action sur le développement.* — Déjà en 1825 Edwards avait remarqué que le têtard devient plus vite grenouille adulte lorsqu'on l'expose à la lumière. En 1858 Béclard s'aperçut que les œufs de mouche éclosent plus rapidement quand on les expose à la lumière et surtout aux rayons violets. Yung sur les grenouilles et les poissons obtint les mêmes résultats qui ont été confirmés par les recherches récentes de Lebedde et Pautrier. La lumière semble en effet activer notablement les phénomènes karyokinétiques de division cellulaire et la lumière *bleue-violette* produit le maximum d'action (Jakimovitch).

b. *Action sur la sexualité.* — Les lumières colorées peuvent même influencer la production des sexes. Chez le Combyx mori

les chenilles éclairées par du violet pourpre donneraient 54 à 56 p. 100 de femelles, et 63 p. 100 de mâles dans le bleu (FLAMMARION et MATHIEU).

§ 3. — ACTION SUR L'HOMME

L'action de la lumière sur l'homme doit être envisagée à deux points de vue : 1° action sur le physique; 2° action sur le moral.

1° Action sur l'homme physique. — Elle peut être générale ou locale :

a. *Action générale.* — Elle est peu connue et peu étudiée. On sait cependant que la vie sexuelle est beaucoup plus précoce dans les pays où l'intensité de la lumière est plus grande. La menstruation très hâtive chez la femme des tropiques manque par contre chez les femmes esquimaux pendant les six mois de la vie polaire.

Les échanges organiques sont différents le jour et la nuit. L'urine du jour est toxique et narcotique, l'urine de la nuit moins toxique et convulsivante (BOUCHARD).

La sensibilité et l'activité sont plus grandes le jour, plus faibles la nuit Il est probable que tous les effets constatés sur les animaux se manifestent aussi chez l'homme, mais à cause de la complexité de l'être auquel nous nous adressons il est très difficile, sinon impossible, de faire le départ exact du rôle de la lumière seule.

b. *Action locale.* — Elle est très spéciale et particulièrement remarquable. Etudiée avec soin par FINSEN, elle forme la base de la méthode photothérapique.

La peau exposée avec ménagement au soleil se colore peu à peu, se pigmente. Tous ceux qui vivent en plein air connaissent bien le *hâle*, sorte de défense lente de l'organisme contre l'intensité trop grande de la radiation lumineuse. Ce n'est pas tout. FINSEN a toujours vu une dilatation des vaisseaux et des capillaires de la peau sous l'inflence de la lumière. Il en résulte que la peau se nourrit mieux et par l'intermédiaire de la peau tout

l'organisme. Aussi la pigmentation doit être considérée comme un moyen mis en œuvre par l'organisme pour ramener à une dose bienfaisante l'agent actif dont l'excès pourrait amener les perturbations dangereuses que nous verrons plus loin. A vrai dire la pigmentation est un *processus d'adaptation* plutôt qu'un processus de défense. Nous verrons plus loin que l'action pathologique des rayons solaires sur la peau est plus active chez les blonds que chez les bruns, car chez ceux-ci la pigmentation se développe rapidement et protège contre l'action ultérieure des rayons chimiques.

2° Action sur l'homme moral. — L'influence de la lumière ne s'exerce pas seulement sur nos organes pour favoriser leur développement, elle agit encore sur notre esprit. L'homme en subit au point de vue intellectuel plus encore qu'au point de vue physique et matériel l'irrésistible domination. Nous changeons d'idées, de sentiments suivant l'aspect du ciel et l'état du jour.

a *Modifications psychiques sous l'influence des couleurs.* — Elles ont été notées non seulement chez des neurasthéniques, des débilités, mais chez des sujets bien portants. A l'usine de plaques photographiques des frères Lumière les ateliers étaient éclairés en rouge rubis. Or les ouvriers ne tardaient pas à éprouver tous les symptômes d'une excitation cérébrale anormale que cessait l'emploi de verres couleur vert cathédrale. Ajoutons à ce propos l'action éminemment calmante de la teinte verte des prés et des bois.

b *La lumière et la fatigue.* — On se fatigue moins quand on travaille à la lumière; le travail ergographique devient plus grand quand on cesse d'être à l'obscurité; les verres colorés en rouge occasionnent un surcroît de travail (Ferré). De toutes les couleurs c'est le *bleu* qui favorise le plus le travail musculaire et qui augmente la résistance à la fatigue. (Recherches de Pisani entièrement confirmées sur ce point par celles de Nogier.)

c *La lumière et le travail intellectuel.* — De nombreux auteurs ont noté une influence favorable. Humperdinck, Gounod ne sentaient venir leur inspiration qu'avec le soleil; Nietsche avouait

que son œuvre la meilleure *Zarathustra* était née en des jours de lumière et sous un ciel toujours bleu.

ARTICLE II

LA LUMIÈRE, AGENT PATHOGÈNE

Comme tout agent physique, la lumière est capable de produire sur les tissus des effets nuisibles lorsque son intensité est trop grande et son action trop prolongée. Les lésions peuvent revêtir sur la peau saine un caractère aigu ou chronique comme elles peuvent n'apparaître que sur un épiderme malade ou hypersensible.

§ 1. — Lésions aigues de la peau dues a la lumière

Elles peuvent être causées par le soleil ou par certaines sources artificielles de lumière très puissantes mais leur pathogénie reste la même.

1° Coup de soleil. — Il y a lieu de distinguer le coup de soleil ordinaire, le coup de soleil des glaciers et le coup de soleil électrique.

a. *Coup de soleil ordinaire.* — Le coup de soleil est un accident très fréquent limité aux régions du corps découvertes : visage, nuque, mains. On l'observe surtout chez les personnes qui sans accoutumance s'exposent directement aux rayons solaires par un temps très clair. La peau rougit quelques heures après l'irradiation, la sensibilité s'exagère, parfois des phlyctènes se forment. Enfin au bout de quelques jours tout rentre dans l'ordre et la peau ne conserve comme trace de la lésion qu'une pigmentation d'intensité variable suivant les individus.

b. *Coup de soleil des glaciers.* — Il se manifeste par les mêmes symptômes que le coup de soleil ordinaire, mais il s'en distingue par cette particularité qu'il frappe les alpinistes ou les explorateurs des régions polaires même par une température

...s basse. On dirait parfois que le froid exerce une action favo-...nte et hâte son éclosion. Il atteint fréquemment la face par ...te de la réverbération de la glace ou de la neige.

Coup de soleil électrique. — Des phénomènes analogues à ...x que nous avons décrits pour le coup de soleil peuvent se ...nifester lorsque la peau a été exposée trop longtemps à une ...mière artificielle très vive et riche en rayons chimiques. C'est ...as de la lampe à arc. Le premier accident dû à la lumière ...trique a été signalé par CHARCOT en 1858; il fut occasionné ...r le séjour dans le voisinage d'un arc alimenté par 120 élé-...nt Bunsen. Il y eut érythème suivi de desquamation. Depuis, ...sieurs accidents de ce genre ont été signalés et FINSEN a ...les reproduire à volonté au moyen d'un arc voltaïque de ...000 bougies.

2 Pathogénie de ces lésions. — L'action de l'agent lumi-...x est évidente mais quel est le rôle qui revient à chacun des ...ns du spectre dans la pathogénie de ces lésions? Il résulte ...s recherches de CHARCOT, de BOUCHARD, de WIDMARK, de FIN-...N et de BORDIER que seuls les rayons de petite longueur d'onde ...olets ou ultra-violets), autrement dit les *rayons chimiques*, ...nt capables de causer l'érythème ou la vésication des tissus. ...s rayons calorifiques sont à ce point de vue totalement inac-...f. L'action est d'autant plus intense que les rayons chimiques ...ntrent mieux les tissus, ce qu'on peut réaliser au moyen de ...hémie produite par la compression ou le froid. C'est cette ...mière observation qui explique la rapidité de certains coups ...soleil des glaciers par plusieurs degrés au-dessous de zéro.

§ 2. — LÉSIONS CHRONIQUES DE LA PEAU DUES A LA LUMIÈRE

La *pigmentation* légère que nous avons étudiée plus haut est ...n effet de la lumière sur la peau normale. Elle est le plus sou-...nt passagère et peu accentuée, mais chez les sujets qui vivent ...n plein air et dont la peau est partiellement découverte, la ...gmentation peut devenir intense et chronique (marins, déchar-

geurs de sable, paysans). On peut se demander si la peau ainsi pigmentée est inférieure à la peau non pigmentée, du moins, au point de vue fonctionnement. Il est bien difficile de répondre, mais en songeant au rôle de la chlorophylle dans le règne végétal on trouverait peut-être dans cette coloration de la peau le secret de la résistance des races du Midi malgré une nourriture frugale. Ne se nourriraient-elles pas un peu de lumière?

§ 3. — Lésions produites par la lumière sur une peau malade ou hypersensible

Les accidents dus à la lumière peuvent aussi se produire grâce à une sensibilité spéciale et anormale des téguments. Tantôt cette susceptibilité est congénitale, tantôt elle est acquise, tantôt ce sont des troubles de nutrition de la peau causés par certaines maladies (pellagre, variole) qui engendrent un état d'hypersensibilité à la lumière. Nous verrons rapidement les principales lésions de cette classe.

1° **Eczéma solaire**. — Cette éruption strictement limitée aux régions de la peau découvertes se montre au printemps, guérit par l'obscurité et réapparaît au soleil. On note de la rougeur diffuse, de la tuméfaction en masse, parfois des vésicules miliaires et un suintement diffus. Le prurit est constant et intense. Il n'y a généralement pas de pigmentation consécutive.

2° **Hydroa vernal de Bazin**. — Dans cette maladie rare dont on distingue deux formes, vésiculo-bulleuse et vacciniforme, la peau loin de s'accoutumer à l'action de la lumière, devient de plus en plus sensible à chaque rechute si bien qu'on voit récidiver l'affection même sous l'action de la lumière diffuse de l'hiver. La guérison est rare.

3° **Ephélides**. — Très répandues, les éphélides sont des taches pigmentaires siégeant surtout sur les parties découvertes du corps. Elles n'apparaissent souvent qu'au printemps ou en été et disparaissent en hiver. Parfois une simple exposition au soleil provoque une éclosion aiguë de ces taches.

4° Xeroderma pigmentosum. — Cette maladie cutanée d'origine familiale se développe sur les régions découvertes du corps. Elle est caractérisée par des taches pigmentaires, des taches atrophiques et des télangiectasies dont la terminaison fatale est l'épithéliome cutané. La lumière joue dans cette affection un rôle certain et néfaste et on a pu enrayer cette maladie en protégeant soigneusement contre tout rayon chimique les parties atteintes.

5° Pellagre. — On constate à la période cachectique de cette maladie, une *érythème* particulier appelé *mal del sol* par les paysans lombards. Cet érythème qui n'affecte que les régions découvertes du corps ressemble à un coup de soleil ordinaire. Il s'en distingue en ce que né au printemps il dure jusqu'à l'automne, et récidive les années suivantes à la même époque. Il manque chez les pellagreux qui travaillent à l'ombre, enfin il n'atteint les pellagreux travaillant en plein air que dans les pays méridionaux où l'irradiation est intense. M. Bouchard a démontré l'action pathogène exclusive des rayons violets.

6° Variole. — Comme dans la pellagre, la peau, dans la variole paraît douée d'une susceptibilité spéciale. D'après Finsen ce serait l'action de la lumière qui provoquerait la suppuration des pustules. Nous en reparlerons plus loin en indiquant le traitement de la variole par l'exclusion des rayons chimiques.

ARTICLE III

ACTION DE LA LUMIÈRE SUR LES TISSUS MALADES

Un agent aussi actif que la lumière ne devait pas manquer d'être appliqué au traitement de diverses maladies. Ce qu'il y a de remarquable, c'est que cette partie de la thérapeutique ne s'est vraiment développée que depuis une douzaine d'années sous l'impulsion géniale du regretté Finsen. Les appareils et les méthodes varient suivant que les applications sont *locales* ou *générales*.

§ 1. — Applications locales

Les applications nécessitent des *appareils* spéciaux dont la

construction a une grande importance pour que le traitement soit efficace. Nous en verrons l'emploi dans les diverses *maladies* justiciables de ce procédé et insisterons sur les *précautions* à prendre dans tous les cas.

1° Appareils. — Le plus ancien est celui de FINSEN où la *lumière du soleil* est concentrée sur les tissus par une lentille creuse de 20 à 40 centimètres de diamètre remplie d'une solution bleu clair de sulfate de cuivre ammoniacal. Mais le soleil n'étant pas visible tous les jours l'inventeur n'a pas tardé à s'adresser à un *arc voltaïque* de 60 à 80 ampères alimenté par du courant continu à 45 volts.

Autour de l'arc, quatre tubes de cuivre munis de lentilles de quartz concentrent la lumière sur les parties malades. Enfin, pour favoriser la pénétration des rayons dans les tissus on les ischémie au moyen d'un *compresseur* formé de deux lentilles de cristal de roche entre lesquelles circule un courant d'eau froide.

Mais cet appareil dépense beaucoup d'électricité, de plus l'arc est fort éloigné des tissus à traiter, ce qui oblige à prolonger les séances. Bien plus avantageux à tous les points de vue est l'*appareil* LORTET et GENOUD (de Lyon) qui a servi de modèle à tous ceux qui ont tâché de rapprocher l'arc électrique autant que possible des tissus malades, de façon à obtenir les mêmes effets thérapeutiques avec des séances moins longues et une moindre dépense de courant. Les deux charbons au lieu d'être dans le prolongement l'un de l'autre, comme dans l'appareil de FINSEN, font entre eux un angle de 125-130°; le charbon négatif est un peu en avant du positif ce qui permet d'utiliser la majeure partie du rayonnement fourni par le cratère positif.

On peut citer encore l'*appareil* du Dr MARIE, de Toulouse, dans lequel les charbons font un angle de 90°. Dans cet appareil le compresseur n'est pas différent pour chaque application. La lentille de quartz voisine de l'arc électrique est *fixe*, la lentille qui prend contact avec les tissus est *mobile* et de dimensions variables suivant l'étendue de la zone malade. Enfin, au lieu d'abandonner au patient le soin de comprimer lui-même la lésion en l'appliquant contre l'appareil, c'est le médecin qui

pere cette ischémie au moyen de bandes élastiques et d'un coussin placé derrière le membre malade.

Citons encore les appareils de Bang, de Brocas et Chatin où l'action chimique de l'arc électrique est augmentée par l'emploi d'électrodes en fer. Au point de vue pratique ces appareils n'ont pas tenu leurs promesses et ne paraissent pas meilleurs que les précédents.

2° Affections traitées. — Les résultats obtenus au moyen de la thérapeutique lumineuse locale ont été bons dans le lupus, la pelade, les nœvi vasculaires, certaines variétés d'épithéliomes et d'acné.

a *Lupus.* — C'est à Finsen que revient l'honneur d'avoir appliqué d'une façon systématique les rayons lumineux au traitement de cette maladie si désagréable et si rebelle. Les guérisons obtenues sont nombreuses et, pour l'auteur, aucun traitement ne peut être mis en parallèle avec celui-là. D'après Finsen les cas tout à fait réfractaires seraient seulement dans la proportion de 2 à 3 p. 100. Les avantages de cette méthode, quand elle réussit, sont : de beaux résultats plastiques, les cicatrices étant pour ainsi dire absolument invisibles ; l'absence d'effets rétroactifs ou secondaires ; l'application indolore.

Sur le lupus érythémateux les résultats sont moins constants.

b *Pelade.* — Plusieurs auteurs ont obtenu par la photothérapie des résultats encourageants dans le traitement de cette maladie. Mais le traitement de cette affection par la haute fréquence ou les rayons X semble plus efficace.

c *Nævi vasculaires.* — La méthode photothérapique donne de beaux résultats à la condition de faire des séances longues de façon à amener une réaction inflammatoire assez vive. L'avantage sur les procédés électrolytiques est d'exposer moins le malade à des cicatrices cutanées (Bordier).

d *Epithéliomes.* — Les épithéliomes de la face très limités ont donné une moyenne de guérisons voisine de 40 p. 100 mais il faut que le mal soit très superficiel. Les succès donnés par la radiothérapie en beaucoup moins de temps ont fait délaisser la méthode.

e. *Acné rosée* ou *couperose*. — FINSEN et après lui LEREDDE ont eu de nombreux succès dans le traitement de cette affection. La technique est la même que pour le lupus. C'est la méthode de choix dans les formes anciennes (LEREDDE).

3° Nécessité de l'ischémie et des mesures. — Pour obtenir les résultats annoncés par FINSEN et ceux qui ont suivi son exemple, deux points importants sont à considérer : l'ischémie des tissus et la mesure de l'énergie lumineuse employée.

a. *Ischémie*. — Elle est *essentielle* et sans ischémie parfaite pas de bons résultats. Aussi doit-on veiller à une application énergique du compresseur sur les tissus. Aucun appareil mieux que celui de MARIE ne permettra de faire cette compression d'une façon plus simple, plus prolongée et plus énergique. L'adrénaline a été employée avec succès pour provoquer une ischémie énergique des tissus traités.

L'utilité de l'ischémie repose sur ce fait que le sang coloré en rouge transforme les rayons chimiques de la lumière (les seuls actifs) en rayons de plus grande longueur d'onde, rayons calorifiques, dénués d'action bactéricide. Par suite le sang doit être chassé avec soin des tissus malades si l'on veut agir dans la profondeur.

b. *Mesures*. — La mesure directe de l'énergie lumineuse employée, surtout de l'énergie chimique serait très importante mais elle est cliniquement presque impraticable.

On s'adressera alors à des mesures indirectes basées sur l'énergie électrique employée, sur la distance de l'arc voltaïque à la peau, sur la durée de l'irradiation. L'énergie électrique consommée ne sera pas inférieure à 1.500 watts par lampe, la distance de l'arc aux tissus sera réduite à quelques centimètres et la durée de l'irradiation sera au moins de trente minutes par séance.

§ 2. — APPLICATIONS GÉNÉRALES

Les applications générales, comme les applications locales, offrent à considérer des *méthodes* et des *appareils*. De plus, à

...é des maladies qui se trouvent bien d'un traitement photo-...érapique viennent prendre place celles qui sont aggravées par ...ntervention de la lumière et que l'on peut améliorer par sa ...ppression, d'où la division naturelle en *photothérapie générale ...sitive* et en *photothérapie générale négative*.

1 **Méthodes et appareils**. — Le *soleil* étant la source la ...us puissante de radiations, c'est à lui qu'on a tout d'abord ...nsé lorsqu'on a voulu traiter les maladies par la lumière. ...ja dans l'ancienne Rome les maisons avaient toutes leur ...*arium*, sorte de cour ensoleillée où l'on s'exposait nu aux ...yons du soleil. ARNOLD RIKLI s'est fait de notre époque le plus ...aud partisan de cette méthode de traitement qu'il applique ...ec succès depuis un demi-siècle. Il expose directement ses ...alades au soleil pendant un temps progressivement croissant ...n ayant soin d'abriter soigneusement la tête. Les malades sont ...ces nus dans une cour où la température est maintenue assez ...sse par des arrosages fréquemment renouvelés. On élimine ...nsi l'élément chaleur.

Pour les *bains de lumière électrique*, on dispose au centre ...une enceinte circulaire deux fortes lampes à arc de 100 am-...res chacune à deux mètres au-dessus du sol. Des cloisons ...sposées radialement divisent l'enceinte en une série de loges ...ns chacune desquelles un malade vient se placer sur un lit ...cliné. L'inclinaison du lit est telle que la plupart des rayons ...nant des arcs électriques tombent perpendiculairement sur ...sujet qui s'y étend.

On peut encore employer les nouvelles lampes à vapeur de ...rcure de Cooper-Hewitt dont la lumière est riche en rayons ...miques (NOGIER).

Dans toutes ces applications il faut avec soin tâter la suscep-...ilité du malade ainsi que le recommande FINSEN et commen-...r par une exposition de 10 minutes dans le cas des lampes à ..., de 20 minutes dans le cas des lampes COOPER-HEWITT.

Les prétendus bains de lumière (bains Kellog, bains Dowsing) ...la source radiante est la lampe à incandescence ne méritent ...ce nom, car ils n'ont d'autre action que celle de la chaleur

rayonnante des lampes : ce sont de simples bains d'étuve où la chaleur est produite par des lampes, au lieu de l'être par l'air chaud ou des vapeurs chaudes. Nous les laisserons donc de côté.

2° Photothérapie positive. — Les maladies traitées avec succès par les applications générales de lumière sont surtout les maladies par ralentissement de la nutrition, les maladies où la composition sanguine normale est altérée (anémie, chlorose, lymphatisme), certaines affections nerveuses où l'élément douleur entre pour une large part (tabes, névralgies, hystérie, psychoses). On a obtenu également de bons résultats dans certaines maladies des bronches, des poumons, du cœur et des reins, dans plusieurs affections des organes génito-urinaires, particulièrement chez la femme ainsi que dans quelques affections chirurgicales.

a. *Maladies par ralentissement de la nutrition.* — Le *rachitisme*, la *diathèse scrofuleuse*, le *lymphatisme* se trouvent très bien soit des bains de soleil (héliothérapie) soit des bains photo-électriques. L'*anémie*, la *chlorose* sont améliorées à cause de l'action hématopoïétique et oxydante de la lumière.

Les bains de lumière solaire ou électrique sont employés avantageusement dans le traitement de *l'obésité*, mais il est avantageux, pour leur voir produire tout leur effet, de les associer dans une certaine mesure au régime et aux autres médications physiques : mécanothérapie, hydrothérapie, électrothérapie. Les résultats publiés donnent plus de deux tiers de succès.

Dans le *diabète*, on note la diminution de la quantité de sucre, le relèvement de la nutrition et des forces. Toutes les *albuminuries*, qu'elles soient d'origine cardiaque, hépatique ou rénale sont justiciables du bain photo-électrique.

Mais les succès les plus rapides et les plus brillants sont certainement ceux que l'on obtient dans les manifestations articulaires ou musculaires de la *goutte* et du *rhumatisme*. Tout le monde s'accorde à reconnaître la puissance de l'action analgésiante et résolutive de la thérapeutique lumineuse. Le *lumbago*, le *torticolis* sont rapidement améliorés. Dans le *rhumatisme chronique déformant* au début, on aurait signalé des succès.

b. *Maladies nerveuses.* — Dans l'*hystérie*, la *chorée* et surtout la *neurasthénie* le bain général de lumière a donné des succès alors que d'autres traitements avaient échoué, dans le *tabes* les résultats ont été peu brillants, cependant on a noté plusieurs fois la diminution des douleurs fulgurantes.

Dans les *névralgies*, si fréquentes chez les névropathes, les résultats sont remarquables. De nombreuses névralgies du sciatique, du trijumeau et des intercostaux ont cédé très rapidement, parfois en trois ou quatre séances. Mais si la névralgie s'accompagne de névrite les résultats sont médiocres ou négligeables.

Enfin des bains généraux de lumière *colorée* ont été utilisés avantageusement par Féré et Raffegeau pour la thérapeutique des maladies mentales. Les mélancoliques, les déprimés doivent être traités par la lumière *rouge*; les excités, les délirants doivent être soumis à l'action calmante de la lumière violette ou bleue violacée.

c. *Maladies du système respiratoire.* — Dans le *catarrhe chronique des bronches*, l'*asthme* et l'*emphysème*, les bains de lumière ont une certaine efficacité. Ils diminuent la toux et l'expectoration. Dans la *tuberculose au début* on voit diminuer la toux et l'expectoration, augmenter les globules rouges et l'hémoglobine en même temps que les forces et l'appétit reparaissent (Jennes, Cleaves, Nogier).

d. *Maladies des organes génito-urinaires.* — Plusieurs auteurs ont noté une action favorable dans les *fibromes* de l'utérus : les hémorragies diminuent et les douleurs sont calmées dans beaucoup de cas. Le traitement est d'autant plus efficace qu'on l'associe aux autres méthodes électrothérapiques.

Les bains généraux de lumière blanche et surtout ceux de lumière bleue exercent une action sédative très manifeste dans les douleurs causées par les *phlegmasies utérines* et *péri-utérines* aiguës, les *salpingo-ovarites*, les *métrites* et les *endométrites* chroniques.

e. *Affections chirurgicales.* — Dans les *contusions*, les *arthrites traumatiques*, les *entorses* les applications photothérapiques de lumière blanche et mieux de lumière bleue ont une action anal-

gésiante et résolutive nettement constatée par MININE. On a vu ces mêmes applications hâter la consolidation des *fractures*.

3° **Photothérapie négative**. — Certaines maladies éruptives telles que la *variole* et la *rougeole* prises au début tournent court et sont tout à fait bénignes si l'on prend soin de placer les malades dans des locaux éclairés par une lumière rouge faible (FINSEN, CHATINIÈRES).

CHAPITRE V

ÉLECTRICITÉ

Pour l'électricité, comme pour la lumière, nous aurons à considérer trois points principaux : l'électricité et la vie, l'électricité comme cause pathogène et l'action de l'électricité sur les tissus malades.

ARTICLE PREMIER

L'ÉLECTRICITÉ ET LA VIE

L'électricité ne s'offre point à nous sous une forme unique et invariable; les *sources* qui la produisent sont différentes et différentes aussi les diverses *formes de courants*. Nous devons donc nous attendre à des *effets physiologiques* différents.

§ 1. — Sources d'électricité et formes des courants

L'électricité peut être employée en thérapeutique sous forme de courant galvanique, de courant faradique, de courant galvano-faradique, sous forme de courant alternatif, de courant de haute fréquence ou d'électricité statique.

1° Courant galvanique. — Le courant galvanique ou continu est le phénomène qui se passe le long d'un conducteur dont les deux extrémités sont maintenues à un potentiel différent par un générateur d'électricité. Ce courant est constant quand la différence de potentiel aux extrémités est elle-même constante.

a. *Sources du courant galvanique.* — Elles peuvent être de deux sortes : les piles primaires ou secondaires et les machines dynamos. Les *piles primaires* doivent avoir un débit assez élevé et une force électromotrice voisine de 1 volt 5. La pile BERGONIÉ est une des meilleures qui aient été imaginées. Les *piles secondaires* ou accumulateurs sont à recommander quand on dispose d'une station centrale pour les recharger. Une capacité de 2 ampères-heures par élément est très suffisante.

Les *machines dynamos* employées dans les installations parti-

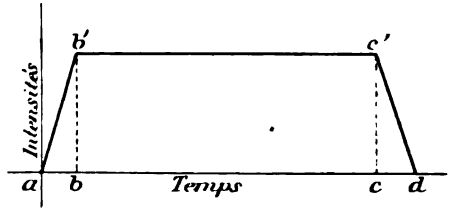


Fig. 18.
Représentation graphique du courant continu.

culières ou dans les stations centrales fournissent un courant continu de plus en plus employé en électrothérapie. On emploie pour le régler soit des *rhéostats*, soit préférablement des *réducteurs de potentiel*.

b. *Forme du courant continu.* — On peut le représenter graphiquement, en portant les temps en abscisses et les intensités en ordonnées, par une ligne parallèle à l'axe des temps : *ab* est appelé période d'*état variable de fermeture*. C'est la période pendant laquelle on établit le courant. La ligne *ab'* est d'autant plus verticale que le courant est établi d'une façon plus brusque, d'autant plus inclinée que le courant passe de l'intensité *a* à l'intensité *b* d'une façon plus lente à l'aide d'un bon rhéostat. *bc* est la période d'*état permanent*, *cd* est la période d'*état variable d'ouverture* à laquelle s'appliquent toutes les remarques faites à propos de *ab*.

c. *Mesure du courant galvanique.* — Les trois unités *pratiques* les plus importantes sont *l'unité d'intensité*, l'*ampère* : l'*unité de*

...e electromotrice, le *volt* et l'*unité de résistance*, l'*ohm*. Ces ...is unités sont reliées entre elles par une loi dite *loi d'Ohm* ...est de la plus haute importance. Elle s'exprime de la façon ...vante $I = \frac{E}{R}$, ce qui se traduit ainsi : l'intensité I d'un cou... ...nt est égale au quotient de la force électromotrice par la ...istance du circuit. Cette formule permet de calculer facile... ...nt la force électomotrice $E = IR$, et la résistance $R = \frac{E}{I}$.

... *Action physico-chimique de l'état permanent.* — Lorsqu'un ...rant continu traverse un conducteur métallique il chemine ... point à l'autre de ce conducteur par continuité, c'est là de ...onductibilité métallique ou *par conduction*. Mais lorsque ce ...me courant traverse certaines solutions dites électrolytiques ... ne peut se déplacer sans un transport de matière, c'est de ...onductibilité métallique ou *par convection*. Cette conduc... ...ilité s'explique de la façon suivante. Les molécules dissoutes ... dissocient lorsqu'il s'agit d'électrolytes (sels, acides, bases) ...donnent lieu à deux parties appelées *ions* qui sont mono ou ...lyatomiques. L'un de ces ions est chargé négativement, l'au... ...positivement et cela sans faire appel à aucune action élec... ...que extérieure. Lorsque l'on plonge dans une telle solution ...ux fils ou *électrodes* reliés à une source de courant continu ... ions chargés négativement se portent au pôle positif, les ...s chargés positivement au pôle négatif. De ce transport de ...rges résulte le courant. L'ion qui possède une charge posi... ...se nomme le *cation* parce qu'il se porte à la catode; l'ion ...possede une charge négative se nomme l'*anion* parce qu'il ...porte à l'anode. Or, le corps vivant est assimilable à un ...semble d'électrolytes séparés par des cloisons poreuses. Sous ...fluence du courant continu se feront donc des échanges d'ions ...sein des tissus : les anions remonteront le courant en suppo... ...nt que le courant aille du pôle positif au pôle négatif et les ...ions le descendront. Au niveau des électrodes il y aura sor... ...des ions de l'organisme et rentrée dans cet organisme des ...s fournis par ces électrodes si elles sont attaquables ou si ... sont formées de liquides électrolysables. Les expériences ...siques de M. Leduc ont démontré cette pénétration

des ions dans l'organisme et l'emploi des ions colorés a prouvé que c'est au niveau des orifices glandulaires que les ions pénètrent et par suite que le courant passe. Nous verrons plus loin les applications très importantes qui ont été faites de la théorie des ions.

2° Courant faradique. — Le courant faradique est un courant alternatif développé par induction dans un conducteur roulé en spirale et soumis à un champ électro-magnétique dont

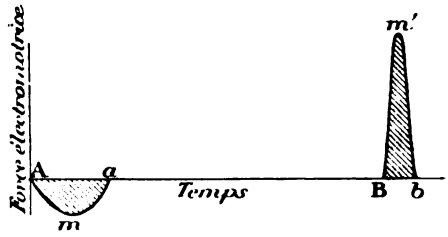


Fig. 19.
Représentation graphique du courant faradique.

l'intensité varie brusquement de zéro à un maximum, puis de ce maximum à zéro.

On obtient le courant faradique au moyen des bobines de Ruhmkorff à bobine secondaire mobile et à fil gros, moyen ou fin.

Le courant faradique peut se représenter de la façon suivante *Ama* sera l'onde de fermeture, B*m'b* l'onde de rupture ou d'ouverture. De *a* en B il n'y a pas de courant. Il faut remarquer que les quantités d'électricité mises en jeu à la fermeture et à l'ouverture sont les mêmes, mais que la force électromotrice est beaucoup plus élevée à la rupture.

Le graphique ci-dessus prouve que le courant faradique est bien un courant alternatif, mais particulier par ce fait que l'onde négative n'est plus semblable à l'onde positive et qu'un certain intervalle sépare ces deux ondes.

3° Courant galvano-faradique. — Cette forme de courant.

préconisée par De Watteville, n'est qu'une combinaison des deux courants précédents. On obtient le courant galvano-faradique en introduisant la bobine induite dans le circuit du courant galvanique. Mais comme on ne considère dans une bobine induite que l'onde de rupture qui a la tension *la plus élevée*, on peut reconnaître à cette bobine une anode et une catode comme à une source de courant galvanique. Deux cas peuvent donc se présenter : 1° la bobine est placée *en tension* dans le courant galvanique : 2° elle est placée *en opposition*. C'est le premier montage qu'il faudra employer car les forces électromotrices des deux courants composants s'ajoutent ; elles se retranchent dans le second.

4° Courant alternatif. — On appelle courant alternatif un courant périodique spécial dont l'intensité, comptée positivement dans un sens et négativement dans l'autre, est alternativement positive et négative. On peut le figurer par une courbe qui a une partie en dessus et une partie en dessous de l'axe des temps

Le plus simple et le plus important des courants alternatifs est le *courant sinusoïdal*. La valeur de sa forme électromotrice est, à un moment donné, exprimée par l'équation.

$$e = E \sin 2\pi . \frac{t}{T}$$

dans laquelle entre un *sinus*, d'où le nom donné au courant. Ce courant varie régulièrement ; il part de zéro pour atteindre en un maximum positif, revient peu à peu au zéro, en B, pour passer par un maximum négatif E' et revenir ensuite à zéro, en C.

Le temps, de A en C, pendant lequel le courant effectue la double courbe AEB et BE'C se nomme la *période* du courant sinusoïdal. L'organisme soumis à ce courant éprouve deux secousses par période, l'une correspondant à E, l'autre à E'. On peut alors définir le mot *fréquence* en disant que c'est le nombre de *révolutions* par seconde (d'Arsonval).

Parmi les autres formes de courant alternatifs utilisées quel-

quefois en électrothérapie sont les *courants triphasés*. Ce sont des courants alternatifs qui présentent entre eux une *différence de phase* ou un *décalage* d'un tiers de période.

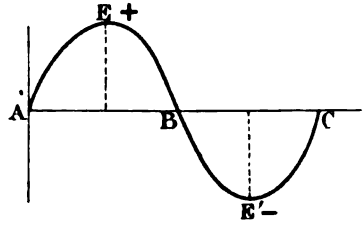


Fig. 20.
Représentation graphique du courant sinusoïdal.

Les sources de courants alternatifs sont les machines dynamos. On fait varier la fréquence en changeant la vitesse de rotation.

5° **Courants de haute fréquence.** — Ces courants, introduits en thérapeutique par D'ARSONVAL, sont des courants alter-

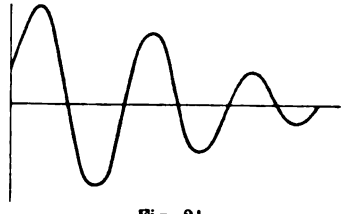


Fig. 21.
Oscillations de haute fréquence.

natifs dont le sens varie un très grand nombre de fois à la seconde (1 million, un billion et plus). La période est de l'ordre du millionième, du billionième de seconde.

La figure ci-dessus représente quelques oscillations, très rapidement amorties, des courants de haute fréquence.

On obtient les courants de haute fréquence en provoquant la décharge disruptive des condensateurs dans un circuit dont

la résistance a une certaine valeur exprimée par la formule $R < \sqrt{\frac{4L}{C}}$.

L étant le coefficient de self du circuit de décharge et C la capacité du condensateur.

Les courants de haute fréquence ont des propriétés physiologiques très importantes que nous verrons plus loin.

Les principaux modes d'applications des courants de haute fréquence peuvent se diviser en applications de tension et en applications de quantité.

a. *Applications de tension.* — Elles sont obtenues en faisant agir le circuit parcouru par un courant de haute fréquence sur un solénoïde secondaire dans lequel se développe, par influence un courant de *haute tension* (appareils D'ARSONVAL-GAIFFE, TESLA, OUDIN).

On obtient à l'extrémité du solénoïde secondaire une gerbe de très belles effluves que l'on dirige au moyen de balais en feuille de clinquant.

b. *Applications de quantité.* — Dans ces applications on ne se sert pas de solénoïde secondaire pour élever la tension du courant. Tantôt le malade est placé dans un grand solénoïde parcouru lui-même par les courants de haute fréquence (*grand solénoïde d'autoconduction de d'Arsonval*) ; tantôt le malade est étendu sur un lit isolant et forme l'une des armatures d'un condensateur dont l'autre armature est placée sous le lit (*lit condensateur*).

Dans ce cas le malade tient des poignées reliées à une extrémité du solénoïde de haute fréquence, l'armature placée sous le lit est reliée à une spire de ce solénoïde. Enfin le corps ou les parties du corps à électriser peuvent être reliés en dérivation au solénoïde de haute fréquence au moyen de fils et d'électrodes métalliques (*applications directes*).

6° Électricité statique. — L'électricité statique est l'électricité à haute tension fournie par les machines électrostatiques à frottement ou mieux à influence dont les meilleurs modèles sont du type TŒPLER, WIMSHURST, BONETTI.

Très employée au début de la thérapeutique électrique, puis condamnée à tort par DUCHENNE, l'électricité statique a une valeur aujourd'hui incontestée.

Les principaux modes d'application sont : 1° l'*étincelle statique* pendant laquelle le passage du courant se fait d'une façon instantanée ; 2° le *souffle statique* que l'on applique en promenant à quelque distance du malade une pointe ou un petit balai métallique relié à un des pôles de la machine électrostatique ; 3° le *bain statique* pendant lequel « le sujet placé sur un tabouret isolant et mis en communication avec un des pôles de la machine est porté au même potentiel que la machine elle-même. L'électricité s'échappant par toutes les aspérités du corps, celui-ci est parcouru par un courant de haute tension. »

§ 2. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Les diverses modalités électriques dont nous venons de parler peuvent produire sur les tissus ou les organismes vivants différents effets que l'on peut grouper de la façon suivante : 1° action sur la sensibilité ; 2° sur la motricité ; 3° action vaso-motrice et sécrétoire ; 4° action chimique et électrolytique ; 5° action trophique ; 6° action sur les microbes et les toxines.

1° Action sur la sensibilité générale et particulière. — Les courants galvanique et faradique *rythmés* appliqués sur la peau ou les muqueuses donnent lieu à des excitations rapidement désagréables et même douloureuses dès qu'on augmente l'intensité. Les régions où la sensibilité est la plus développée (langue, doigts) sont en général les plus sensibles. Les *étincelles statiques* sont douloureuses, le *souffle statique* donne l'impression d'un courant d'air nullement désagréable, le *bain statique* ne fait éprouver aucune sensation. Quant aux courants de *haute fréquence* on ne les sent nullement dans les applications de quantité et à peine dans les applications de tension. Du reste, pour ces dernières, la peau ou les muqueuses ne tardent pas à être anesthésiés temporairement (D'ARSONVAL).

Le courant galvanique appliqué d'une façon lente et progres-

sive ne provoque au niveau des électrodes qu'une vive sensation de chaleur et pas de secousse.

Lorsque le courant galvanique à basse tension (30 volts environ) est interrompu 150 ou 200 fois environ par seconde, le courant ainsi obtenu permet d'*anesthésier* un lapin. On place l'électrode négative sur la tête de l'animal et l'électrode positive, très large sur le dos. L'anesthésie est complète et très calme (Leduc).

Sur l'homme, on peut de cette façon réaliser à l'aide d'un courant électrique l'inhibition complète des centres cérébraux du langage et de la motilité et l'inhibition partielle des centres de l'idéation et de la sensibilité (Leduc).

2° Action sur la motricité. — Lorsque les courants galvanique et faradique rythmés traversent un muscle, ils l'excitent ; mais pour obtenir le résultat optimum il faut placer l'électrode active en des points particuliers pour chaque muscle. Ces points ont été précisés par Duchenne (de Boulogne) pour la première fois, puis fixés définitivement par les travaux de Ziemssen, Erb, Oximus, Chatzky. On les a résumés dans des tableaux que l'on a perfectionnés de plus en plus (Castex, Chatzky, Nogier).

Sur un muscle sain, et pour le courant galvanique, la secousse se montre d'abord au pôle *négatif* et à la fermeture du circuit puis à mesure qu'on augmente l'intensité du courant on constate des secousses au pôle *positif* à la *fermeture*, au pôle *positif* et à l'*ouverture*, enfin au pôle *négatif* et à l'*ouverture*, ce qu'on résume de la façon suivante :

$$Se\ Ne\ Fe > Se\ Po\ Fe > Se\ Po\ O > Se\ Ne\ O$$

Les divers états pathologiques des muscles et des nerfs peuvent déterminer des variations dans cette loi et l'apparition de phénomènes nouveaux dont l'un des plus importants est la *réaction de dégénérescence* d'Erb. Elle consiste : 1° dans la diminution ou la perte de l'excitabilité faradique et galvanique des nerfs ; 2° dans la diminution ou l'abolition de l'excitabilité faradique des muscles ; 3° dans une secousse lente, traînante au lieu d'être instantanée comme l'éclair ; 4° dans une secousse plus

forte au pôle positif et à la fermeture qu'au pôle négatif et à la fermeture *Se Po Fe* > *Se Ne Fe*.

3° Action vaso-motrice et sécrétoire. — L'excitant électrique peut suppléer à l'action physiologique normale d'un organe (cerveau, cordon nerveux, glande). On obtient alors, suivant les nerfs excités, des actions vaso-motrices ou sécrétoires. Mais, comme l'a indiqué CLAUDE BERNARD, l'excès même de l'excitant peut dépasser le but et perturber l'organe au point d'occasionner des hémorragies après des congestions, des paralysies après une excitation.

4° Action chimique. — Nous avons vu plus haut ce qu'il faut entendre par *électrolytes* et par *ions*. Or le corps humain soumis au courant se comporte comme un vaste électrolyte et il y a transport d'ions d'un pôle à l'autre. Mais si les *électrodes* sont des tissus poreux ou des bains retenant des substances médicamenteuses, ces subtances vont se déplacer et même pénétrer dans le corps si le courant est convenablement orienté. C'est ainsi qu'on a pu faire pénétrer du lithium dans des articulations atteintes de goutte ou de rhumatisme articulaire aigu (LABATUT, PORTE et JOURDANET). On a ainsi tenté de provoquer la disparition des tophus uratiques (BORDIER).

Dans le même ordre d'idées, on a pu porter sur place le remède approprié à diverses maladies et l'introduire profondément dans les tissus, *l'iode* pour le goitre exophtalmique (GUILLOZ), l'ion *quinine* et l'ion *salicylique* pour les névralgies rebelles (LEDUC), l'ion *salicylique* pour le rhumatisme (BERGONIÉ et ROQUES), l'ion *cocaïne* pour le lumbago, la sciatique (LEDUC).

En remplaçant les électrodes appliquées sur la peau par des électrodes métalliques enfoncées dans les tissus, une électrolyse rapide se produit dans les tissus, imprégnés comme l'on sait de NaCl. L'ion *chlore* se porte au pôle *positif* et donne un caillot rétractile et dur, l'ion *sodium* s'hydrate et forme de la soude qui par son action caustique et liquéfiante donne un caillot mou et peu adhérent à l'électrode. Entre deux conducteurs assez rapprochés on voit se produire une *section électrolytique* des tissus.

5° **Action trophique.** — Il est de règle de constater que des applications localisées de courants faradiques ou galvaniques ont un retentissement heureux sur la nutrition générale. Cela est encore bien plus vrai pour les applications d'*électricité statique* (bain et douche statique) qui accélèrent dans de notables proportions les combustions organiques, qui augmentent en général la pression artérielle, et plus encore pour les applications de *courants de haute fréquence* (courants de quantité). Sous l'influence de l'auto-conduction ou du lit condensateur on voit augmenter l'oxygène absorbé, l'acide carbonique rendu, l'urée, la chaleur émise, en même temps que baisse la tension artérielle (D'Arsonval, Moutier).

6° **Action sur les microbes et les toxines.** — Les belles recherches de D'Arsonval et de Charrin montrent que les courants de haute fréquence ont une influence sur la vie cellulaire. Le bacille pyocyanique par exemple semble se reproduire moins vite après avoir été soumis à l'auto-conduction.

Sur les toxines les résultats sont encore plus nets.

La toxine diphtérique (D'Arsonval et Charrin), la toxine streptococique (Boxome, Dubois), le venin de cobra (D'Arsonval et Phisalix) sont atténués dans leur virulence par l'auto-conduction.

ARTICLE II

L'ÉLECTRICITÉ, CAUSE PATHOGÈNE

L'électricité à dose trop forte peut, comme tout agent soit physique, soit chimique, causer des désordres graves dans l'organisme et même amener la mort. Ces accidents peuvent être produits soit par les décharges électriques naturelles (fulguration) soit par les décharges électriques industrielles (électrocution accidentelle ou intentionnelle).

§ 1. — Accidents causés par la foudre

Chaque année le nombre des personnes foudroyées, en France seulement, varie de 100 à 200. Le plus souvent les victimes ont

été frappées sous des arbres. La proportion des personnes tuées pour celle des personnes blessées est en moyenne de 4 pour 1.

Les accidents sont produits par la décharge disruptive qui se manifeste entre un nuage et le sol en prenant sur une partie de son trajet comme conducteur le corps de la victime. Les accidents sont d'autant plus graves que la tension électrique est plus élevée et que le sujet est plus jeune.

La personne foudroyée peut être tuée, mais elle peut aussi rester en état de mort apparente. Dans tous les cas il est bon d'essayer de la ramener à la vie en se souvenant de la règle tracée par d'Arsonval que *tout foudroyé doit être traité comme un noyé*. On emploiera donc la traction rythmée de la langue ou la respiration artificielle. On cherchera à ramener la circulation par des frictions énergiques, en jetant de l'eau fraiche sur le visage, en faisant respirer de l'ammoniaque ou du vinaigre. Enfin on usera avantageusement des inhalations d'oxygène.

Mais on voit fréquemment la personne ramenée ainsi à la vie présenter des troubles sensitifs et moteurs. Elle est devenue sourde, aveugle, anesthésiée en plusieurs points de son corps : elle est assez souvent paralysée et l'on a nommé *kérauno-paralysies* ces troubles moteurs causés par la foudre.

§ 2. — Accidents dus a l'électricité industrielle

Les conducteurs électriques se multiplient de plus en plus soit au-dessus de nos têtes, soit dans le sol à mesure que progresse l'industrie. Si l'isolement de ces fils n'est pas parfait et si une cause quelconque vient à nous mettre en contact avec ces conducteurs, nous pouvons être exposés à recevoir des décharges plus ou moins puissantes capables de causer la mort ou des accidents fort graves. Nous verrons rapidement les conditions nécessaires pour provoquer la mort suivant que le courant est continu ou alternatif, le mécanisme de la mort, les remèdes à ces accidents. Enfin nous dirons quelques mots de l'électrocution judiciaire.

1° **Courant continu**. — Ce n'est pas seulement l'état varia-

ble de fermeture ou d'ouverture de ces courants qui constitue leur danger, mais leur état permanent. PRÉVOST et BATTELLI ont montré qu'il se produit avec les courants continus une *paralysie du cœur*. Chez le chien les effets mortels se produisent avec un courant de 40 à 70 volts, chez le cheval il faut de 400 à 500 volts, chez l'homme il faut une tension beaucoup plus élevée, plus de 1 500 volts. C'est ce qui explique qu'un cheval rencontrant un câble de tramway tombé sur le sol est tué (550 volts) tandis qu'un homme ne reçoit qu'une violente secousse. Plus la tension est élevée, plus le contact est prolongé, plus graves aussi sont les troubles nerveux.

M. D'ARSONVAL avait affirmé que les courants continus ne sont dangereux que par l'extra-courant de rupture, mais PRÉVOST et BATTELLI ont démontré expérimentalement que la secousse de fermeture n'était pas nécessaire pour produire la paralysie du cœur, la secousse de rupture non plus, si le voltage était suffisant. Au-dessous de 70 volts cependant, chez le chien, la secousse de rupture favorise l'apparition des trémulations ventriculaires.

2° Courant alternatif. — Ce courant semble, d'après PRÉVOST et BATTELLI, plus dangereux que le courant continu, surtout aux basses tensions.

Les courants alternatifs dont la force électromotrice ne dépasse passe pas 120 volts tuent par *paralysie du cœur*.

Les troubles nerveux (convulsions toniques puis cloniques) sont peu graves. La respiration reprend généralement après la cessation du courant, mais cesse bientôt car le cœur a cessé de battre rythmiquement. Les oreillettes continuent bien à battre, mais les ventricules subissent des *trémulations ventriculaires*. Le résultat est que le sang n'est plus lancé dans les vaisseaux ; la mort en est la conséquence.

Si la force électromotrice du courant est élevée (1 200 volts et et au-dessus) et si le courant est appliqué de la tête aux pieds, la mort se produit par *arrêt de la respiration* dû à l'inhibition du centre respiratoire. On n'observe plus les trémulations fibrillaires du cœur: les ventricules battent énergiquement et rapidement ; les oreillettes s'arrêtent en diastole plus ou moins

longtemps. Si la respiration n'est pas rétablie le cœur faiblit peu à peu, s'arrête et la mort survient.

Le nombre des périodes du courant influe aussi beaucoup sur les effets sur le système nerveux. C'est entre 30 et 150 périodes par seconde que se trouve la zone particulièrement dangereuse. Le danger croît à mesure qu'on se rapproche de 150 périodes.

3° Remèdes. — Nous avons vu que pour le courant *continu* de même que pour les courants *alternatifs* de *basse tension* la mort se produisait par paralysie du cœur avec trémulations ventriculaires. Y a-t-il un remède pour rétablir le rythme cardiaque ? *Il n'y a aucun procédé pratique :* la respiration artificielle ne peut être d'aucune ulilité pas plus que les tractions rythmées de la langue. Il y aurait des remèdes, d'après Prévost et Battelli, mais combien difficiles à appliquer ! On pourrait faire cesser les contractions ventriculaires en appliquant sur le cœur une forte décharge de courant alternatif de 250 à 300 volts ou mieux en faisant traverser le corps du patient par un courant alternatif de 2.400 à 4.800 volts. Si ces procédés ne sont pas appliqués *quinze ou vingt secondes* après l'accident il est trop tard, la mort est irrémédiable.

Pour le courant *alternatif* à *haute tension*, on a beaucoup plus de chances de sauver le malade car le choc électrique produit un arrêt de la respiration et non du cœur. Il faut agir alors comme nous l'avons dit plus haut pour les foudroyés.

4° Électrocution judiciaire. — Depuis le 6 août 1890 où fut faite pour la première fois en Amérique une exécution par l'électricité, de nombreuses exécutions ont été tentées.

Les premières, faites avec du courant alternatif à haute tension (1.800 volts), furent difficiles, le condamné revenant à lui quelque temps après la suppression du courant. Plus tard on eut l'idée de faire successivement deux applications de courant alternatif à 1.800 volts suivies chacune d'une application de courant alternatif à 300 volts. D'après ce que nous avons exposé plus haut ce procédé doit être radical. Ajoutons que malgré l'enthousiasme des auteurs américains, M. D'Arsonval a toujours

lutté contre l'électrocution. Il n'admet pas que le courant employé puisse tuer sûrement les condamnés à mort.

ARTICLE III

ACTION DE L'ÉLECTRICITÉ SUR LES TISSUS MALADES

L'électricité employée au traitement des tissus et des organes malades agit surtout de trois facons : 1° par modification de l'action nerveuse et musculaire ; 2° par action électrolytique pure ; 3° par action électrolytique accompagnée d'action caustique. Les résultats obtenus ne peuvent du reste être reproduits qu'à la condition de *mesurer* exactement, de *doser* avec soin, avec des appareils convenables, les différentes modalités électriques mises en jeu

1° **Maladies du système nerveux et musculaire.** — Les principales maladies de ce groupe justiciables de l'électricité sont les *névralgies*, où l'on emploie l'action analgésiante et anélectrotonique du pôle positif galvanique, les *névrites* où l'on obtient de bons résultats et une amélioration de leurs trois symptômes portant sur la motricité, la sensibilité et la nutrition des membres. Dans les *polynévrites* le résultat heureux est plus aléatoire.

Parmi les *affections spinales*, la *paralysie infantile* et la *paraplégie spinale subaiguë de l'adulte* retirent grand bénéfice d'applications électriques faites pendant assez longtemps (courant galvanique et parfois faradique).

Dans les *névroses*, la franklinisation donne de beaux succès au moyen du bain, de l'effluve et de la douche statiques.

Le *goitre exophtalmique* est presque toujours amélioré sinon guéri (courant galvanique ou faradique).

Pour les *affections viscérales*, l'électricité agit très favorablement par l'intermédiaire des fibres lisses de ces organes et par les nerfs vaso-moteurs, sur la *constipation atonique* ou *spasmodique*, l'*incontinence d'urine*, les *fibromes utérins* et l'*occlusion intestinale*.

Cette dernière affection a donné des succès tels qu'une intervention électrique devrait toujours précéder une opération chirurgicale lorsque celle-ci n'est pas d'une urgence immédiate.

Dans les *hémorrhoïdes* et la *fissure anale* les courants de haute fréquence ont été employés et ont donné des guérisons rapides, durables, sans danger.

Les affections du *système musculaire*, *atrophies* de toutes natures, traumatiques, chirurgicales, articulaires, les *myalgies*, trouvent dans le courant électrique leur meilleur remède.

Les maladies dues à un *ralentissement de la nutrition*, *migraines*, *rhumatismes*, *obésité*, *goutte*, *diabète* peuvent tirer quelque bénéfice d'applications de courants de haute fréquence ou d'électricité statique convenablement choisis.

2° Actions électrolytiques pures. — Ce sont les principes électrolytiques que nous avons énoncés plus haut qui trouvent leur application dans le transport médicamenteux des ions. Ainsi sont traités les *tophus goutteux*, les *ankyloses*, certains *rhumatismes*, les *névralgies*.

3° Actions électrolytiques caustiques. — On utilise ici particulièrement la destruction des tissus malades par le courant galvanique. Le pôle le plus souvent employé est le pôle négatif.

C'est par la *section électrolytique* qu'on abat les *éperons de la cloison* des fosses nasales, qu'on fait disparaître les *rétrécissements* du canal lacrymal, de l'urèthre ou encore de l'œsophage.

C'est encore aux effets caustiques de l'électrolyse que l'on s'adresse pour l'*épilation électrolytique*, la destruction des *verrues*, des *nodosités sycosiques*, des *cheloïdes*, des *nævi*, des *angiomes*. On a même tenté, sans grand résultat d'ailleurs, la cure des *anévrysmes intra-thoraciques*. Mais l'opération a ses dangers et on a conseillé de simples applications galvaniques faites à la surface du thorax.

4° Affections diverses. — De nombreuses *dermatoses* ont été traitées par les courants de haute fréquence : des

urits, des *eczémas*, des *lupus érythémateux*, des *verrues*, des *séborrhées* avec ou sans *acné*, la *pelade*.

Ajoutons que les succès actuels des rayons X dans les dermatoses ont restreint singulièrement ces dernières années ce champ spécial de la haute fréquence.

CHAPITRE VI

RAYONS X. RADIOACTIVITÉ

Aux forces physiques que nous connaissions déjà et dont nous venons de parler sont venues s'en ajouter deux autres depuis une dizaine d'années : les rayons X et le radium. Nous étudierons d'abord leurs propriétés physiques et physiologiques, puis leur rôle comme causes pathogènes, enfin leur action sur les tissus malades.

ARTICLE PREMIER

LES RAYONS X, LE RADIUM ET LA VIE

Nous diviserons en trois parties ce paragraphe : les rayons X, le radium, leur action physiologique générale.

§ 1. — Les rayons X

Les rayons X nous offrent à étudier leur genèse, leur nature, leur diversité et enfin l'agent actif en radiothérapie.

1° **Leur genèse.** — Dans une ampoule spéciale où l'on a fait le vide jusqu'à quelques millionièmes d'atmosphère (vide de Crookes) si l'on fait passer une décharge électrique puissante entre deux électrodes la *catode* (reliée au pôle négatif de la source électrique) l'*anode* (reliée au pôle positif), on observe le phénomène suivant. Un pinceau d'une lumière spéciale de teinte bleuâtre part de la catode pour venir frapper la partie de l'ampoule qui lui fait face, mais si on reçoit ce pinceau catodique sur une lame de platine placée en face de la catode,

nticatode, on obtient les rayons X. En effet, tout objet frappé ir les rayons cathodiques devient une source de rayons X. Et n voit s'illuminer d'une belle teinte fluorescente verte toute la artie de l'ampoule ombrée sur la figure. C'est là un effet des ayons X qui, émanés de l'anticathode, vont frapper le verre et e rendent fluorescent.

C'est fortuitement qu'au mois de décembre 1895 le professeur ÖNTGEN, de Würzbourg, découvrit les rayons X.

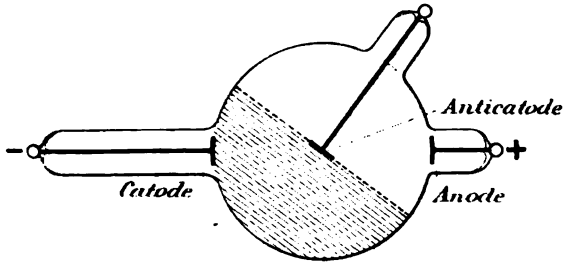


Fig. 22.
Ampoule de Crookes pour les rayons X.

Les rayons X sont invisibles pour l'œil mais on peut les ettre en évidence parce qu'ils impressionnent les plaques pho- graphiques, parce qu'ils rendent fluorescentes diverses subs- ces telles que le platino-cyanure de baryum qui sert à faire les ans radioscopiques. Ils ont aussi la remarquable propriété de raverser avec plus ou moins de facilité tous les corps; ainsi, ans le corps humain, les chairs sont plus facilement traversées e les os, c'est le principe de l'*examen radioscopique*. L'opacité n corps est en raison directe de son poids atomique.

2° **Leur diversité**. — Les rayons X émis par une ampoule e Crookes ne forment pas un tout homogène. Ils paraissent nstitués par diverses espèces de rayons que l'on distingue par a facilité plus ou moins grande qu'ils ont à traverser une ame d'aluminium. Ceux qui la traversent facilement sont dits *pénétrants* ou *durs*, ceux qui la traversent à peine sont dits *peu*

pénétrants ou *mous*. Cette distinction a une grande importance ainsi que nous le verrons par la suite.

3° Leur nature. — Quant à la nature des rayons X, plusieurs hypothèses ont été émises. Pour les uns ces rayons se placent dans le spectre bien au delà de l'ultra-violet; pour d'autres, ce sont des mouvements tourbillonnaires de l'éther sans caractère vibratoire ou périodique; pour d'autres encore les rayons X seraient constitués par une émission de substance matérielle projetée hors du tube de Crookes.

Suivant d'autres auteurs enfin les rayons X seraient causés par des vibrations de l'éther *parallèles* aux rayons eux-mêmes. La théorie admise est la première, qui considère les rayons X comme le résultat de vibrations *transversales* de l'éther.

4° L'agent actif en radiothérapie. — Les rayons X ne se bornent pas à traverser les tissus vivants : ils produisent au sein des organismes et des organes des modifications puissantes que la thérapeutique a utilisées. Mais on s'est demandé pendant longtemps si cette action était due aux rayons X. Les uns expliquaient ces effets par les décharges électriques à haute tension tout autour de l'ampoule, d'autres incriminaient l'ozone, le bombardement de particules métalliques arrachées aux électrodes, etc., etc.

Depuis 1900 l'accord s'est fait, et après les belles expériences de Wertheim-Salomonson, de Strater, de Kienböck et d'Oudin il est universellement admis que les rayons X sont le véritable agent actif en radiothérapie.

§ 2. — Le radium

La merveilleuse découverte des rayons X devait hâter, par contre-coup, l'explosion d'une découverte plus merveilleuse encore : le radium. Comme pour les rayons X nous envisagerons rapidement son origine et sa découverte, son rayonnement, son émanation et les hypothèses qu'il a fait naître.

1° Son origine, sa découverte. — Une hypothèse de M. Poincaré (janvier 1896) qui pensait qu'une émission de

rayons X accompagnait tous les phénomènes de fluorescence mena sur cette voie M. Becquerel qui découvrit un corps émettant un rayonnement analogue aux rayons X, l'*uranium*. Bientôt les savants signalèrent que d'autres corps possédaient la même propriété, le *thorium* entre autres. M. et Mme Curie, en étudiant au point de vue radioactif une grande quantité de minéraux et particulièrement la pechblende, minerai d'uranium, en retirèrent, au prix de mille difficultés, le *radium*.

Le radium est un corps nouveau, un corps simple, de poids atomique égal à 224,89, mais il n'a pu encore être isolé à l'état pur : on ne connait que ses sels, particulièrement le chlorure et le bromure.

Les sels de radium sont blancs; ils rendent conducteurs dans leur voisinage les corps isolants, ils dégagent spontanément et continuellement de la chaleur, ils excitent avec énergie la phosphorescence et la fluorescence ; ils exercent une action chimique puissante sur les corps placés dans leur voisinage (ils colorent le verre en violet, les sels alcalins en bleu, en vert ou en jaune, transforment le phosphore blanc en phosphore rouge) : ils décomposent l'eau si un sel de radium s'y trouve dissous.

2° **Son rayonnement**. — Mais la propriété la plus curieuse, la plus extraordinaire des sels de radium est leur double rayonnement : 1° un *rayonnement visible* pour l'œil qui fait que les sels de radium sont lumineux dans l'obscurité ; 2° *rayonnement invisible* révélé par les substances fluorescentes et la plaque photographique. Ce rayonnement invisible est complexe et peut être séparé au moyen d'un champ magnétique puissant en trois groupes : les *rayons* α, les plus abondants ; ils sont peu pénétrants ou très mous; les *rayons* β, déviés par l'aimant en sens inverse des rayons α, et comparables aux rayons cathodiques d'une ampoule de Crookes; les *rayons* γ, qui ne sont pas déviés par l'aimant, propriété qu'ils partagent avec les rayons X auxquels ils sont en tous points assimilables. Ils sont très pénétrants.

3° **Son émanation**. — Ce n'est pas encore tout. Le radium émet quelque chose de plus que de la lumière et une triade de rayons invisibles ; il dégage comme une sorte de parfum extrê-

mement subtil qui s'échapperait de sa substance sans lui faire perdre de poids : l'*émanation*.

Cette émanation a certainement un substratum matériel car elle ne traverse pas les corps et ne peut sortir d'un flacon hermétiquement bouché. Isolée en vase clos, l'émanation se détruit peu à peu en donnant un gaz l'*hélium*. Tout corps mis dans une enceinte où se trouve l'émanation du radium prend temporairement les propriétés de ce corps : il est temporairement *radioactif*, mais cette propriété ne tarde pas à s'évanouir.

4° Hypothèses sur le radium. — La nouveauté des phénomènes produits par le radium et l'intérêt immense qu'il a suscité ont poussé les chercheurs à formuler des hypothèses propres à expliquer le secret du radium. Nous les résumerons à cause de leur importance.

α) L'énergie radioactive serait due à une énergie antérieure qui s'épuiserait lentement. Ce serait comme une phosphorescence de longue durée.

β) Le radium et les corps radioactifs seraient des transformateurs d'une énergie analogue aux rayons X et empruntée à un rayonnement cosmique ou solaire (Mme Curie).

γ) L'énergie radioactive serait le résultat d'une transformation. d'une désagrégation atomique. Cette hypothèse tend de plus en plus à s'imposer malgré sa hardiesse.

δ) Enfin le radium et les corps rodioactifs seraient comparables à de petits systèmes planétaires au centre desquels se trouverait un centre de gravitation des parties constitutives de l'atome. Ce centre (analogue à un soleil dans le monde des astres) serait *en pleine activité* pour *les corps radioactifs;* il serait *éteint* pour les autres corps simples et c'est ce qui créerait leur différence essentielle au point de vue radioactivité (Filippo Re).

§ 3. — Action générale des rayons X et du radium

Les rayons X et le radium ayant de grandes analogies, dans leur action, nous les étudierons ensemble et nous verrons

leur influence sur les microbes, les toxines et les venins, les animaux, enfin l'homme.

1° **Microbes**. — Les rayons X peuvent les tuer, mais il faut pour cela des doses qui, sur le vivant, détruiraient sûrement la peau avant d'atteindre l'ennemi microscopique.

Les rayons du radium ont un pouvoir bactéricide évident surtout les rayons α) mais là encore l'action bactéricide est très lente. De plus ce pouvoir bactéricide est notablement inférieur à celui des rayons ultra-violets et des rayons solaires. Les rayons du radium ont, par contre, l'avantage d'être très pénétrants et par suite de pouvoir exercer *profondément* leur action.

Dans la rage, les rayons du radium pourraient atténuer le virus et le rendre inoffensif (Tizzoni et Bongiovanni). Ajoutons que les expériences de contrôle tentées sur ce point par d'autres auteurs sont restées complètement infructueuses.

2° **Toxines et venins**. — Phisalix a constaté que les venins de nature *albuminoïde* (venins de serpents) soumis à l'action du radium pendant quelques heures perdent complètement leurs propriétés toxiques. Ceux qui se rapprochent des alcaloïdes (venins de la salamandre terrestre, du crapaud) ne sont nullement influencés.

3° **Animaux**. — Dans l'action des rayons X et du radium sur les animaux, il y a lieu de distinguer une action générale et une action locale.

a. *Action générale*. — L'action générale est surtout une action sur le système nerveux : on a noté des paralysies, des paraplégies partielles ou complètes, des avortements chez des femelles pleines, même des morts. Chez les mâles l'azoospermie a succédé aux irradiations. Nous reviendrons plus loin sur ces faits.

b. *Action locale*. — Cette action est particulièrement remarquable sur les tissus les plus rapprochés de l'ampoule pendant les irradiations. Sans parler des accidents graves que nous ver-

rons bientôt, on a noté la chute des poils et des plumes chez tous les animaux qui avaient reçu une dose suffisante. Cette alopécie n'est pas immédiate; elle ne se produit qu'après un *stade de latence* d'environ deux semaines.

4° Homme. — Comme dans le paragraphe précédent nous envisagerons une action générale et une action locale.

a. *Action générale.* — Au cours d'examens radioscopiques ou après eux, on a vu survenir des *vomissements*, des *palpitations*, de la *cardialgie*. Chez les opérateurs on a pu constater des *tremblements*, des *troubles de sensibilité* revêtant parfois le caractère d'une hyperesthésie très douloureuse, des *blépharites* et des *conjonctivites* qui se font plus rares depuis que les radiographes portent des lunettes protectrices.

b. *Action locale.* — Après une irradiation suffisamment forte chez un sujet ou après des irradiations faibles répétées, assez souvent on voit survenir de l'*érythème*, de l'*épilation* et des *ulcérations* plus ou moins graves qui ont reçu le nom de *radiodermites*. Ces phénomènes se produisent aussi bien avec le radium qu'avec les rayons X.

ARTICLE II

LES RAYONS X ET LE RADIUM, CAUSES PATHOGÈNES

A dose trop forte ces agents physiques si puissants peuvent exercer une action néfaste sur le système nerveux, les organes des sens, les glandes, le sang et les téguments.

1° Système nerveux. — Le système nerveux central paraît être très sensible aux rayons X et au radium. Des irradiations suffisantes ont provoqué de la méningo-myélite chez les animaux en expérience avec épaississement et adhérence des méninges, congestion médullaire, hyperplasie cellulaire et même petits foyers hémorrhagiques (Rodet, Bertin-Sans, London).

Une cécité prématurée a déjà frappé plusieurs radiologues

..méricains encore jeunes. Avec le radium, LONDON a déterminé chez des animaux des troubles très graves du côté de la rétine amenant la perte de la vision. L'œil est cependant beaucoup moins sensible que le système nerveux ou les glandes.

2° **Glandes**. — L'action la plus néfaste des rayons X et du radium est certainement celle qu'ils exercent sur les glandes et sur les glandes génitales en particulier. Les recherches d'ALBERS SCHÖNBERG confirmées par celles de BERGONIÉ et TRIBONDEAU, AUCKL, de REGAUD établissent d'une façon indiscutable que les rayons X détruisent l'épithélium séminal des testicules d'une façon *irrémédiable*. Il en résulte une azoospermie complète empêchant toute fécondation ultérieure. Si la glande séminale est détruite, la glande interstitielle est au contraire hypertrophiée ; il en résulte que les animaux röntgenisés ne sont pas impuissants tout en étant inféconds. Les effets sur l'ovaire sont identiques mais beaucoup plus longs et plus difficiles à obtenir, vu la situation de ces organes dans la profondeur des tissus. Ces effets désastreux ont été plusieurs fois déjà constatés sur l'homme (HOLDEN BROWN et OSGOOD). Avec le radium, LONDON a obtenu non seulement une atrophie complète des glandes génitales, mais une atrophie portant sur toutes les autres glandes de l'économie : rate, ganglions, foie thymus, corps thyroïde, etc.

3° **Sang**. — Sur le sang l'action est énergique mais se restreint presque exclusivement aux globules blancs dont la destruction commence presque immédiatement après l'irradation.

4° **Téguments**. — C'est l'action la plus anciennement connue. Nous étudierons les accidents aigus, chroniques, la façon de les éviter et la nécessité des mesures en radiothérapie.

a. *Accidents aigus*. — C'est la *radiodermite* qui succède au simple érythème et à l'épilation. Une vésication se produit, l'épiderme tombe, le derme est touché à son tour et une plaie profonde, anfractueuse se forme n'ayant aucune tendance à la guérison. Les lésions s'accompagnent souvent de douleurs intolérables. Phénomène remarquable, la radiodermite éclate tou-

jours quelques jours seulement après l'irradiation ; il y a là une *période de latence* qu'on ne retrouve nulle part.

Une hypothèse de MM. Regaud et Blanc expliquerait ce phénomène. L'action des rayons X sur le testicule porte surtout sur les cellules séminales les moins différenciées (spermatogonies) alors que les cellules plus avancées (spermatozoïdes) sont respectées : de même, au niveau de la peau, ce seraient les cellules génératrices qui seraient seules touchées par les rayons. De telle sorte que, soit pour le testicule, soit pour la peau, les lésions ne deviennent *apparentes* qu'au moment où les spermatogonies (pour le testicule), les cellules génératrices (pour l'épiderme) devraient se transformer, les premières en spermatozoïdes, les secondes en cellules superficielles de l'épiderme (Congrès de l'A. F. A. S., Lyon, août 1906).

b. *Accidents chroniques.* — Si les accidents aigus frappent surtout les malades, les accidents chroniques sont l'apanage des opérateurs. C'est chez eux en effet qu'on rencontre la *radiodermite* professionnelle. Leurs mains sont rouges, violacées, « ils ont des mains de cuisinière » ; la peau est sèche, écailleuse, le derme perd sa souplesse, les ongles s'effritent et se cassent, une sorte d'eczéma aigu se déclare sur les parties malades. La peau devient alors d'une extrême sensibilité aux rayons X et l'opérateur se voit obligé de cesser son métier de radiologiste s'il veut guérir.

c. *Prophylaxie et traitement de ces accidents.* — La meilleure prophylaxie de la radiodermite aiguë est un *dosage* sérieux des rayons X ou de ceux du radium ; nous verrons que ce dosage est possible.

Pour éviter la radiodermite chronique les opérateurs doivent se protéger d'une façon *méticuleuse* contre les rayons soit en se recouvrant d'étoffes imperméables aux radiations nouvelles, soit en plaçant l'ampoule assez près du sol pour ne pas se trouver dans le champ d'irradiation (Bergonié). Seront surtout garantis : les *mains* avec des gants opaques, les *yeux* avec des lunettes, avec des verres en flint (à base de plomb), les *parties génitales* à l'aide d'un tablier opaque ou d'un suspensoir double de plusieurs couches de papier d'étain (Nogier). Lorsque la

radiodermite existe, la condition *sine qua non* de la guérison est de soustraire définitivement les parties atteintes à toute exposition aux radiations, source du mal.

d) *Nécessité des mesures en radiothérapie.* — L'énergie des rayons X et du radium impose à tout médecin qui les utilise l'emploi d'un dosage sérieux. Il faut mesurer d'une part la *qualité* des rayons émis par l'ampoule. On utilisera pour cela le *radiochronomètre de Benoist* et le *spintermètre de Béclère*. Il faut d'autre part connaître la *quantité*, la dose totale de rayons absorbés par les tissus au cours d'une séance. On fera cette mesure 1° avec le *chromoradiomètre de Holtzknecht* dans lequel la dose 11 (6 unités Holtzknecht) ne donne pas de réaction inflammatoire de la peau ; 2° ou avec le *radiomètre de Sabouraud et Noiré* à pastilles de platino-cyanure de baryum dont la teinte B correspond au maximum de rayons tolérables par la peau humaine sans érythème ; 3° ou avec le *radiomètre X de Bordier* basé également sur le virage du platino-cyanure de baryum. Dans ce dernier appareil il y a 5 teintes : 0, 1, 2, 3, 4, correspondant chacune à une dose particulière de rayons et à des cas spéciaux, ce qui en fait l'originalité.

Malgré ces procédés il faut pourtant savoir que certaines peaux sont plus sensibles que d'autres et « qu'avec des doses égales évaluées avec les indicateurs actuels, certains individus, dans des conditions spéciales, peuvent présenter des réactions quelque peu différentes » (Congrès de l'A. F. A. S., Lyon, août 1906).

ARTICLE III

ACTION DES RAYONS X ET DU RADIUM SUR LES TISSUS MALADES

Nous étudierons rapidement cette action qui constitue une des branches les plus fécondes de la thérapeutique physique : nous envisagerons successivement l'action sur le système nerveux sensitif, sur les glandes et le sang, sur les néoplas-

mes, sur les dermatoses, sur le système pilo-sébacé, sur diverses maladies.

1° Système nerveux sensitif. — Les rayons X ou les applications de radium ont pu calmer des *douleurs névralgiques* anciennes que rien n'avait pu soulager. L'application doit être faite sur le point le plus douloureux. On a pu soulager, temporairement du moins, des *douleurs fulgurantes* chez les tabétiques et les douleurs atroces qui accompagnent généralement les néoplasmes.

2° Glandes et sang. — On a utilisé l'action destructive des rayons sur les glandes pour le traitement des *fibrômes* en provoquant une ménopause prématurée par atrophie des *ovaires* ; pour le traitement de la *maladie de Basedow* en irradiant le *corps thyroïde* ; pour la *splénomégalie* leucémique en traitant la rate ; pour les *adénites bacillaires* en faisant absorber aux *ganglions* une dose suffisante pour causer de l'érythème cutané. Les résultats obtenus ont été parfois satisfaisants, de même que dans la *leucémie* où l'action destructive des rayons X sur les *globules blancs* permet souvent de ramener assez vite leur nombre à la normale.

Les résultats ne sont que temporaires et doivent être discutés avec soin (Voir les rapports de Belot et de Barjon, sur la radiothérapie de la leucémie ; Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences, Lyon, 1906).

3° Néoplasmes. — Certains succès obtenus par la radiothérapie dans ce genre d'affections sont des plus encourageants. Ils sont assez nombreux dans l'*épithélioma cutané ;* cependant certaines localisations (lèvre inférieure) doivent relever uniquement de la chirurgie. Quand le néoplasme est volumineux, il est indiqué de l'opérer d'abord puis de faire de la radiothérapie pour éviter les récidives : c'est la *méthode de choix* particulièrement à recommander pour les *néoplasmes du sein.* Pour les *néoplasmes profonds,* malgré quelques résultats heureux, les résultats sont toujours très aléatoires ; il ne faut pas compter

la guérison. Dans les *sarcomes* on obtient souvent des résul- locaux sans pouvoir enrayer les généralisations; dans les *mes* plusieurs résultats encourageants ont été publiés (Bon- T, Nogier, Barjon).

4° **Dermatoses.** — Les guérisons obtenues dans ce genre maladies sont aussi nombreuses sinon plus que pour les plasmes. Les *prurits*, surtout le prurit *sine materia*, dispa- ssent rapidement et en général d'une façon définitive. Dans *urigo de Hebra*, Belot a obtenu des succès rapides. Dans le *ken plan* les résultats sont assez bons; dans le *lichen corné* une méthode ne semble donner des résultats aussi rapides et si complets que la radiothérapie. Dans les *eczémas chroniques* rebelles, plus locaux que généraux, les rayons X sont un agent cieux; dans les *eczémas aigus*, facilement irritables et sous pendance d'une diathèse générale, il vaudra mieux s'abste- Pour le *lupus vulgaire* les résultats sont merveilleux et égaux n supérieurs à ceux obtenus par la photothérapie, en beau- p moins de temps du reste. Quant au *lupus érythémateux* les érisons sont beaucoup plus rares et les résultats peu encoura- ants.

On sait d'ailleurs que cette affection est vraisemblablement *tuberculide* (lésion toxinique sans bacilles), tandis que le s ordinaire est une véritable tuberculose de la peau.

5° **Système pilo-sébacé.** — Les rayons X sont un excellent nt dépilant; aussi pendant longtemps la radiothérapie fut sidérée comme la méthode parfaite d'épilation, dans l'*hyper- ose* Mais cette intervention par les rayons doit être repous- pour la face particulièrement chez les femmes à cause du ger de la pigmentation de l'épiderme. L'électrolyse doit préférée. La radiothérapie est au contraire la méthode le pour le traitement des *trichophyties* et particulièrement la teigne tondante où l'épilation à la pince n'est pas possible. traitement est devenu classique et on obtient l'épilation *en vance* avec la dose B du radiomètre de Sabouraud-Noiré. cheveux qui repoussent ultérieurement sont sains.

Dans le *favus*, les rayons agissent aussi bien, mais ce n'est pas la seule méthode de traitement puisque l'épilation est possible et efficace. On peut encore citer parmi les maladies où les rayons X seront employés avantageusement : les *sycosis* et les *folliculites* de la barbe, la *pelade* et les *alopécies*.

6° Maladies diverses. — Le radium et surtout les rayons X ont été utilisés encore dans le traitement d'une foule d'affections que l'on trouvera citées dans les traités spéciaux. Ils ont donné d'excellents résultats dans de nombreux cas de *nævi vasculaires*, de *chéloïdes*, d'*ostéites bacillaires*, d'*hypertrophie de la prostate*, d'*hyperhidrose*. Dans l'*actinomycose* quelques auteurs ont publié des améliorations encourageantes.

Le tableau rapide que nous avons tracé du domaine déjà immense de la radiothérapie nous permet de bien augurer de son avenir.

Nous avons quelque peu insisté sur ces sujets à cause de leur nouveauté, et parce que les actions physiologiques, pathogènes et thérapeutiques des agents physiques se confondent souvent, et ont été étudiés ensemble.

SECTION III

LES AGENTS TOXIQUES

Le rôle des intoxications en pathologie est immense et s'étend de plus en plus à mesure qu'on approfondit la pathogénie des maladies.

Les *empoisonnements*, accidentels ou volontaires, par des substances étrangères à notre organisme ont été connus de tout temps; leurs causes se sont d'ailleurs multipliées avec les progrès de la civilisation et de l'industrie (alcoolisme, intoxications professionnelles...)

La découverte des *auto-intoxications* et la doctrine de M. Bouchard ont démontré, à la fin du siècle dernier, qu'un grand nombre de maladies chroniques sont dues aux poisons formés en notre organisme même par son fonctionnement.

Enfin, au moment ou les progrès de la microbiologie semblaient devoir expliquer par l'agent infectieux lui-même la presque totalité des maladies aiguës et un grand nombre des affections chroniques, les découvertes successives sur les *toxines bactériennes* sont venu montrer que les maladies infectieuses étaient presque toujours des maladies toxiques, et que les bactéries agissaient surtout par leurs sécrétions. De telle sorte que l'on peut se demander à l'heure actuelle quelle est la limite du rôle des substances toxiques et si presque toutes les maladies ne sont pas causées en définitive par une intoxication.

CHAPITRE PREMIER

LES INTOXICATIONS EN GÉNÉRAL

On divise les agents des intoxications en poisons *exogènes*, venant du dehors, et *endogènes* ou *autogènes*, venant de l'orga-

nisme lui-même. L'action des premiers donne les empoisonnements tels qu'on entend ce mot à l'ordinaire ; l'action des seconds donne les auto-intoxications.

Les *poisons microbiens*, les *toxines*, tiennent le milieu pour ainsi dire entre ces deux classes ; ils sont en effet formés par les microbes soit en dehors du corps humain dans les cultures (ils peuvent alors être inoculés comme un poison exogène), soit dans l'organisme lui-même, dans l'infection, et constituent une intoxication endogène, souvent même déterminent une véritable auto-intoxication (par les cellules même de l'organisme). En effet certains poisons microbiens (toxines à incubation comme la toxine tétanique) ne peuvent pas agir directement, et seulement après avoir fait former par les cellules de l'organisme un poison secondaire directement toxique (J. Courmont). Pour toutes ces raisons, et pour plus de clarté, nous ne traiterons les poisons microbiens, les toxines, qu'avec les microbes eux-mêmes (4e section), et n'en parlerons ici que pour quelques notions générales indispensables.

Quant aux poisons autogènes (formés par l'organisme lui-même) leur étiologie et leur physiologie pathologique se confondent tellement que nous les étudierons surtout dans la 3e partie de cet ouvrage (auto-intoxications), et n'en parlerons ici que d'une façon très générale.

ARTICLE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LES INTOXICATIONS

Il faut d'adord bien définir ce qu'on entend par intoxications, par poisons, et donner une idée du mode général d'action de ceux-ci.

§ 1. — Définition des intoxications

Qu'est-ce qu'un *corps toxique*, un *poison* ? Rien de plus facile à comprendre, rien de plus difficile à définir exactement.

Les définitions juridiques, médico-légales, celles mêmes de ucoup de physiologistes sont incomplètes et n'envisagent un côté de la question ; celle de VULPIAN par exemple : « Les isons sont des substances qui, introduites par absorption dans rganisme, déterminent des altérations structurales ou des ubles fonctionnels plus ou moins graves et peuvent même... terminer la mort ou tout au moins mettre la vie en danger ». tte définition datant de 1882 ignore les auto-intoxications.

La définition donnée par CL. BERNARD (1883) semble également peu obscure et trop restreinte à l'heure actuelle car elle ne nt compte que des substances étrangères à la composition du ng. L'urée, l'acide urique, par exemple sont des substances n étrangères à la composition du sang ; elles sont pourtant iques et source d'auto-intoxications bien connues.

ROSIER considère « comme toxique toute substance capable de ubler la vie des éléments anatomiques en modifiant directement ou indirectement le milieu qui les contient. Il y a intoxication toutes les fois qu'il s'est produit une modification dans nstitution chimique du milieu intérieur. »

Nous croyons cette définition à la fois trop restreinte et trop ensive, et pouvant comprendre beaucoup de phénomènes non iques sans s'appliquer à tous. Par exemple les phénomènes rmaux de la digestion modifient bien le milieu intérieur, et utre part certaines intoxications (acide prussique...) amènent mort avant les modifications du milieu intérieur. La vie ulte précisément d'une succession d'échanges entre les cellules le milieu intérieur et par conséquent de modifications inces- les de celui-ci. Ces échanges, ces modifications sont, sans te, d'une part la cause d'intoxications multiples, et d'autre rt les toxiques causent des modifications anormales des lieux, mais il faut tâcher de distinguer tous ces phénomènes.

Voulant tenir compte de tous les éléments nécessaires à une oxication nous donnerons la définition suivante :

« Un poison est une substance qui, *absorbée par l'organisme ou formée en lui, est capable, à certaines doses, de troubler gravement, rapidement ou à la longue, la vie des cellules et souvent de l'organisme dans son ensemble.* »

Il faut ajouter que ce « trouble grave » survient presque toujours par une modification du milieu intérieur, ou mieux, par une « rupture de l'équilibre entre la cellule et son milieu », car « la vie, a dit Cl. Bernard, n'est qu'un rapport entre l'organisme et son milieu ».

§ 2. — Conditions de toxicité

On voit par ces considérations générales et par notre définition de quelle façon large on doit comprendre le mot « poison » à l'heure actuelle. Il serait bien difficile de dire ce qui est un poison et ce qui ne l'est pas. La rupture de l'équilibre qui constitue la vie et la santé peut être produite par toute substance même de celles qui constituent notre organisme ou contribuent à sa nutrition; réciproquement il y a beaucoup de substances toxiques pour un organisme, inoffensives pour un autre, et enfin il y a bien peu de substances qui ne puissent pas être inoffensives à un minimum variable de dose. On peut dire : « tout est poison » et « rien n'est poison ». Cette relativité des poisons est soumise aux questions de dose, d'espèce, d'âge, d'idiosyncrasie, d'accoutumance, d'élimination, etc.

M. Bouchard a désigné sous le nom d'*équivalent toxique*, la quantité qui injectée dans les veines d'un animal, d'une façon ininterrompue et jusqu'à la mort, est capable d'empoisonner 1 kilogramme de cet animal.

Il nous faut envisager tous ces facteurs pour bien comprendre le mécanisme générale des intoxications.

1° Question de doses. — Y a-t-il des corps toxiques et d'autres non toxiques ?

On ne doit pas envisager les poisons comme des corps spéciaux, à part dans la nature, incapables d'action bienfaisante et seuls capables d'action nuisible.

Presque tous les poisons ne sont nuisibles qu'à partir d'une dose donnée. La plupart des médicaments sont des corps toxiques à certaines doses. L'échelle est des plus variables. Certains corps tels que l'acide cyanhydrique ont un effet foudroyant à très

ible dose : une seule goutte d'acide prussique déposée sur la cornée d'un chien le tue presque instantanément, tandis qu'il faudra plusieurs grammes de sels de cuivre par exemple pour incommoder légèrement le même animal. Enfin il n'est presque pas de substance même de celles qui constituent ou nourrissent notre organisme qui ne puisse devenir poison à haute dose. P. Bert a montré que l'oxygène lui-même est un violent poison quand le sang en contient 30 au lieu de 20 p. 100 (voir p. 130). Injectons dans les veines d'un lapin, comme fait Roger, une solution de chlorure de sodium ce sel indispensable au fonctionnement de notre corps ; à la dose de 5gr,17 de NaCl par kilogramme la mort surviendra. Si nous avions injecté du sulfate de strychnine il aurait fallu seulement 0gr,00018, c'est-à-dire 29 000 *fois moins*. Il y a donc une différence considérable dans la belle des poisons entre la strychnine et le chlorure de sodium. On serait donc tenté de laisser l'étiquette poison aux corps étrangers à l'organisme, toxiques à des doses très faibles, (tels l'acide cyanhydrique ou la strychnine) et de l'enlever aux substances qui font partie intégrante de notre corps et ne sont toxiques qu'à très hautes doses (NaCl par exemple). Quelques exemples vont montrer l'erreur d'une telle classification. Il y a des substances très toxiques dans notre organisme et formées par lui : toutes les causes des auto-intoxications, les sécrétions externes : urines, bile, sueur ; et internes : sécrétion thyroïdienne, surrénale, etc. ; d'autre part certains poisons extrêmement actifs à faible dose, le phosphore, l'arsenic, sont indispensables au bon fonctionnement de notre organisme et y existent en quantités très faibles mais permanentes. Notre corps renferme de l'arsenic, du phosphore, et pourtant une dose de 0gr,10 d'acide arsénieux et de 0gr,05 de phosphore suffisent à entraîner la mort. Il n'y a donc pas de différence à maintenir à ce point de vue entre l'arsenic (que tout le monde appelle un poison) et le sel de cuisine, sinon n'est qu'ils ne sont pas toxiques aux mêmes doses.

A la question de variabilité des poisons selon la dose se rattache celle de l'état chimique sous lequel est absorbé le corps toxique. Un même métal sera toxique ou non, ou à des doses très différentes selon le sel employé. Le mercure est toxique

pour l'homme à la dose de 0gr,15 de bichlorure et seulement à celle de 2 grammes de calomel. Un exemple des plus typique est celui des sels de l'acide cyanhydrique. Tous les cyanures sont des poisons extrêmement actifs à faible dose ; seul le ferri-cyanure n'est pas toxique, la combinaison étant trop stable pour que l'acide chlorhydrique de l'estomac mette en liberté l'acide cyanhydrique toxique.

Par conséquent on ne devrait pas dire : tel corps est un poison, sans ajouter à quelle dose, et sous quelle forme, et, nous allons le voir, pour quelle espèce.

2° Question de terrain (espèce, race, sexe, âge). — Un toxique ne l'est pas toujours pour toute espèce animale.

A. Espèce. — Telle substance très toxique pour l'homme peut ne pas l'être pour tel animal.

La belladone si toxique pour l'homme est sans action sur le lapin.

L'oxyde de carbone est très toxique pour les oiseaux ; plus toxique pour le chien que pour le lapin ; enfin n'est pas du tout toxique pour les batraciens.

Un même poison peut avoir des effets complètement opposés selon l'espèce animale.

Voici un tableau de la toxicité comparée de quelques substances exprimée en milligrammes pour 1 kilogramme d'animal (Roger).

	Strychnine.	Cytinine.	Nicotine.	Nickel.
Grenouille	2,1	17	35	51
Poule	2,0	7	»	38 (pigeon
Cobaye.	»	25	12	19
Lapin	0,6	»	7	5,7
Chat.	0,75	2	»	6,4
Chien.	0,75	3	5	4.5

Bien mieux, un même poison peut avoir des effets tout à fait opposés selon l'espèce. La morphine est anesthésique et calmante pour l'homme, excitante pour le chat et sans action toxique aucune sur la chèvre (Guinard).

B. Race. — La race elle-même modifie l'action des poisons

DARWIN rapporte qu'en Floride les fermiers n'ont que des porcs de race noire, parce qu'ils sont réfractaires à l'intoxication par les racines du *Lachnantes tinctoria* ; tandis que chez les porcs blancs l'ingestion de cette plante produit une coloration des os et la chute des sabots.

On voit donc combien il faut se garder de l'erreur si fréquente de transporter d'un animal à l'autre et de l'animal à l'homme les résultats de l'expérimentation avec les poisons.

C AGE ET SEXE. — L'âge a une importance capitale. Il suffit d'une goutte de laudanum pour tuer un enfant nouveau-né, alors qu'un adulte pourra en supporter cinquante et même quelquefois plus.

Le sexe n'est pas sans influence. D'après PREYER, un cobaye mâle est intoxiqué par 8 milligrammes de curare tandis que pour tuer la femelle plus petite pourtant il faudrait 13 milligrammes, et 17 milligrammes pendant la grossesse.

D IDIOSYNCRASIE, PRÉDISPOSITIONS MORBIDES. — De même que certaines espèces animales sont réfractaires à certains poisons, l'homme peut devenir réfractaire et acquérir une sorte d'immunité à quelques toxiques par l'accoutumance. L'exemple de l'arsenic est classique.

Réciproquement l'*idiosyncrasie*, la *prédisposition individuelles* jouent un grand rôle dans la toxicité des substances. Tel sujet sera intoxiqué par une dose inoffensive pour la moyenne des sujets de même espèce et de même âge. Les exemples abondent en thérapeutique. Certaines personnes ne peuvent supporter une faible dose d'antipyrine ($0^{gr},25$ ou $0^{gr},50$) sans être sérieusement incommodées (vertiges, nausées, éruptions cutanées multiples), alors que 6 à 8 grammes peuvent être ingérées d'ordinaire par un adulte sans accident. Réciproquement certains toxiques violents n'amèneront pas la mort chez certains sujets à des doses plusieurs fois mortelles. OLIVIER cite le cas d'un homme guéri après absorption de $1^{gr},5$ d'extrait d'opium, alors que la dose toxique moyenne pour un adulte est $0^{gr},30$, et qu'un autre sujet mourut avec $0^{gr},03$ seulement. LEWIN cite un fait de mort avec $0^{gr},4$ de morphine, et un autre de résistance à $2^{gr},4$ du même poison.

Ce sont ces prédispositions individuelles impossibles à prévoir qui constituent les idiosyncrasies dont il faut toujours tenir grand compte en thérapeutique pour prévoir l'effet fort variable des médicaments selon les sujets.

L'explication de ces faits peut être tentée. On pourrait penser à une influence des races et des variétés dans l'espèce humaine, analogues à celle qui explique chez les animaux de même espèce l'effet différent des toxiques. Mais ce n'est que reculer la question. Le médecin doit concevoir une autre explication assez féconde en applications pour les cas d'intoxication accidentelle par des doses faibles et usuelles de médicaments. Comme nous le verrons plus loin les poisons sont en partie transformés et neutralisés par certains organes (foie) en partie éliminés (reins, peau, etc.). Si ces organes protecteurs sont malades et ne remplissent plus leur rôle, les poisons agissent à doses beaucoup plus faibles ou s'accumulent et finissent par intoxiquer. Ces faits démontrés par Bouchard (voir la thèse de son élève Chauvet) sont aujourd'hui classiques. L'iodure de potassium, la digitale, etc., intoxiquent plus facilement à doses médicamenteuses même faibles les organismes dont le rein malade fonctionne mal. Les sels de mercure amènent rapidement les accidents de l'hydrargyrisme si le foie ou le rein sont touchés. Nous croyons que la même explication est valable pour beaucoup de cas d'idiosyncrasie apparente. Des lésions latentes, ou même simplement des troubles fonctionnels des mêmes organes défenseurs contre les poisons, expliquent certainement l'action inattendue de certains médicaments. Le médecin doit toujours avoir ces notions à l'esprit et ne pas appliquer la thérapeutique d'après des axiomes infaillibles. Pour une thérapeutique idéale il faudrait connaître exactement le degré de fonctionnement des organes et des glandes de chaque sujet.

Dans d'autres faits d'idiosyncrasie on peut invoquer simplement une susceptibilité spéciale d'un organe ou d'un système, du système nerveux le plus souvent. On sait, qu'en sens inverse, un malade en état de choc nerveux peut supporter de hautes doses de substances toxiques (alcool, opium...) sans en éprouver l'effet. Roger a vu que des grenouilles plongées en état de choc

coup sur la tête, ou décharge d'une bouteille de Ledyde) résistent à l'intoxication par la strychnine et la vératrine, et que ces alcaloïdes ne produisent d'effet que lorsque les animaux sortent de leur torpeur. Cet expérimentateur pense que pendant le choc les tissus fonctionnent mal ; et, de même qu'ils cessent de former et d'exhaler la quantité normale d'acide carbonique, ils cessent momentanément d'absorber ou d'être influencés par les poisons. L'influence, parfois heureuse en apparence de l'état du système nerveux, explique les résultats inverses de l'action exagérée de certains poisons nervins sur un système nerveux hyperexcité (syncope anesthésique chez les névropathes, etc.).

Il est d'ailleurs évident qu'un organisme malade ou seulement déprimé résiste moins de toute façon aux actions toxiques.

Enfin l'altération ou le mauvais fonctionnement d'un organe pourra *localiser* l'action d'un poison : par exemple un rein déjà malade sera très sensible à l'action de la cantharide (néphrite cantharidienne par le vésicatoire).

En résumé : à part les questions encore obscures de race, de variétés de l'espèce humaine et d'idiosyncrasies inexplicables chez certains sujets, l'action hypertoxique et anormale de certains poisons peut s'expliquer le plus souvent par les *prédispositions morbides* : altération des organes de défense transformateurs ou éliminateurs (foie et reins surtout), modifications du dynamisme nerveux, maladies antérieures, meïopragie d'un organe.

Ce que nous venons de dire et d'éclairer par des exemples tirés surtout des intoxications exogènes aiguës, est tout aussi vrai pour les intoxications chroniques, pour les auto-intoxications et pour les toxines microbiennes. Chaque malade réagit à sa façon aux intoxications, qu'elles soient exogènes chroniques (par. ex. l'alcool), d'origine endogène (par ex. poisons de l'urémie) ou par toxines microbiennes (par ex. toxine diphtérique). L'alcoolisme donnera chez les uns la cirrhose du foie ou la gastrite, chez les autres le delirium tremens, les paralysies ; l'urémie produira chez les uns du coma ou de l'épilepsie, chez les autres des troubles gastro-intestinaux ; tel diphtérique fera sous l'influence des toxines des paralysies tardives et tel autre du délire précoce, etc.

Nous verrons que parmi les toxines les unes sont immunisantes et vaccinantes, et les autres prédisposantes (voir toxines, p. 325). La prédisposition donnée par les toxines est une sorte d'anaphylaxie. Mais ce qu'il y a de curieux c'est de voir les toxines immunisantes produire par des doses faibles et successives cette hypersensibilisation de l'animal alors qu'il possède en même temps des antitoxines dans son sang.

§ 3. — Mode d'action, origine et classification des poisons

On peut envisager et classer les poisons à bien des points de vue ; les deux principaux sont leur *mode d'action* et *leur origine*.

1° Mode d'action des poisons. — Les intoxications sont *aiguës* ou *chroniques*. Parmi les premières les unes sont d'*effet immédiat* (ex : l'acide cyanhydrique), les autres d'*effet retardé* (ex : l'arsenic) d'autres enfin d'*effet très tardif* (certaines toxines, la toxine tétanique par exemple, J. Courmont et Doyon). Expliquons cela.

Une goutte d'acide prussique sur la muqueuse d'un chien détermine la mort *immédiate* de l'animal.

L'acide arsénieux ingéré ne manifestera ses effets toxiques en général qu'au bout de quelques heures ; de même pour les champignons vénéneux. Ces *effets retardés* peuvent être dus à diverses causes. La plus simple est le retard même de l'absorption : par exemple la strychnine n'intoxique le cheval que lorsque le poison passe dans l'intestin ; la preuve en est que la ligature du pylore (Bouley) empêche cette intoxication qui ne survient ensuite que si on lève la ligature. D'autres fois le retard est dû à la nécessité d'une transformation dans l'organisme du corps absorbé en corps toxiques ; le calomel ingéré à dose non toxique peut empoisonner mais seulement lorsque le suc gastrique (HCl) l'aura transformé en bichlorure, poison bien plus dangereux.

Mais les *effets très tardifs* de certains poisons sont bien plus curieux. L'injection sous-cutanée de sérum antidiphtérique produit chez certains sujets des effets toxiques parfois assez

sérieux (urticaire, éruptions diverses, fièvre, arthralgies, etc.) ; mais ces effets ne se produisent jamais dans les heures ou les premiers jours qui suivent l'injection, alors pourtant que l'absorption est complète, et seulement au bout d'un temps assez fixe d'une huitaine de jours. De même, l'inoculation à l'animal de toxine tétanique (J. Courmont et Doyon) ne produit jamais le tétanos d'emblée quelle que soit la dose ; ce n'est qu'au bout d'un certain temps que l'intoxication tétanique survient. Il y a donc des poisons à *effet très tardif*, à *incubation*. Nous verrons ceci en détail à propos des toxines (p. 325). Quoi qu'il en soit on peut classer les poisons d'après leurs effets :

Intoxications. .	*aiguës*.	immédiates. retardées. très tardives (incubation).
	chroniques.	

On doit distinguer aussi à un point de vue un peu analogue les *poisons directs*, qui agissent sous la forme où ils sont absorbés (ex : curare, acide prussique, strychnine) et *les poisons indirects*, qui, pour agir, ont besoin de se transformer en d'autres substances (sels non toxiques de bases ou d'acides toxiques, poisons à incubation, etc.)

Enfin on peut distinguer les intoxications primitives (causées par le poison lui-même) et les intoxications secondaires (causées par les altérations produites par le premier poison). Par exemple : la cantharide est un poison primitif du rein et détermine une néphrite : cette néphrite peut produire de l'urémie (intoxication secondaire). Le phosphore détermine une dégénérescence, une intoxication massive primitive du foie ; survient alors de l'ictère grave (intoxication secondaire par altération du foie). C'est ainsi que beaucoup d'auto-intoxications sont secondaires à l'altération d'un organe éliminateur altéré lui-même par une proto-intoxication. Les infections aussi déterminent presque toujours des intoxications secondaires par lésions des cellules de l'organisme. On a souvent ainsi des cycles compliqués d'infections et d'intoxications successives reliées les unes

aux autres, et aboutissant à un grand nombre d'intoxications secondaires.

Les poisons se divisent encore d'après leur action en poisons *locaux* et *généraux*. Certaines substances ont une action élective et locale sur un seul organe ou un seul système : la vératrine est un poison du muscle, le curare agit seulement sur les plaques nerveuses motrices terminales, la toxine tétanique sur le système sensitif médullaire. La plupart des poisons ont des effets généralisés : les venins, l'acide cyanhydrique, l'hydrogène sulfuré, les poisons de l'urémie intoxiquent tout l'organisme, agissent sur le sang, le système nerveux, la respiration, la circulation, etc.

2° Origine des poisons, classification étiologique. — L'origine des poisons est multiple. Les uns viennent du dehors : *poisons exogènes* (d'origine alimentaire, professionnelle, accidentelle, thérapeutique ou criminelle) ; les autres, plus nombreux et plus dangereux encore parce que leur action est incessante, viennent du dedans, sont formés dans notre organisme (poisons endogènes) soit par les microbes (toxines), soit par notre organisme même (*auto-intoxications*). Ces derniers résultent de la vie même de notre corps et cela de trois façons ; les matériaux nutritifs apportent avec eux une certaine quantité de substances toxiques (nous avons vu d'ailleurs que tout est poison ou peut le devenir) ou qui le deviennent par les putréfactions intestinales ; nos cellules versent à chaque instant dans le sang les déchets toxiques de leur fonctionnement ; enfin certaines de ces cellules (glandes) sécrètent à l'intérieur ou à l'extérieur des substances utiles à certaines fonctions, mais ordinairement très toxiques si elles s'accumulent ou sont produites trop abondamment.

D'où la classification suivante, qui est celle de Roger un peu modifiée.

1° Poisons exogènes (venant du dehors) .	Alimentaires.	Habituelles. Accidentelles.
	Professionnelles.	
	Médicales (thérapeutiques).	
	Accidentelles et criminelles.	

2° Poisons endogènes (formés dans l'organisme).	Par la vie cellulaire (*auto-intoxications*).	Désassimilation. Sécrétions. Manque d'élimination.
	Par les microbes et parasites	Toxines.
	Mixtes.	Fermentations intestinales. Auto-intoxications d'origine infectieuse. Certaines toxines.

§ 4. — Auto-intoxications

Elles sont à la base d'un grand nombre de maladies chroniques; M. Bouchard et son école en a montré la multiplicité et l'importance. Les poisons qui les déterminent sont produits par nos cellules elles-mêmes; ce sont des déchets, des excreta, et, comme tous les excreta ils sont nuisibles précisément aux cellules qui les ont engendrés. Les auto-toxiques sont à nos cellules ce que les toxines sont aux microbes.

Nous étudierons les toxines avec les microbes (section IV, chap. III) : de même, il n'est guère possible d'étudier les auto-intoxications en dehors de leur physiologie pathologique. Un poison exogène peut être envisagé en lui-même; cela n'est pas possible pour les auto-intoxications pour deux raisons : 1° parce qu'il ne serait pas scientifique de les étudier en dehors du fonctionnement des organes qui en sont l'origine; 2° parce que la plupart des corps toxiques qui ont pour origine nos cellules ne sont pas chimiquement définis, et ne peuvent être envisagés que par rapport aux organes d'où ils viennent et aux organes qu'ils intoxiquent.

Nous ne saurions faire ici une étude des poisons de l'urine séparée de celle des maladies des reins et de l'urémie, une étude des poisons du corps thyroïde séparée de celle du fonctionnement de cette glande, des accidents de la thyroïdectomie, etc. Nous renvoyons les lecteurs à la seconde section de la troisième partie.

Au contraire il est possible et indiqué pour les poisons exogènes d'en faire une étude étiologique et pathogénique séparée; c'est ce que nous allons faire dans le prochain chapitre.

CHAPITRE I

ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE DES INTOXICATIONS EXOGÈNES

Les toxiques exogènes, étrangers à notre organisme et venant du dehors, ont été les premiers connus, parce que d'une origine plus évidente et d'un déterminisme plus net que put d'ailleurs reproduire à volonté l'expérimentation.

ARTICLE PREMIER

LES DIVERS POISONS EXOGÈNES

Nous étudierons successivement les poisons d'origine alimentaire, thérapeutique, accidentelle, au point de vue de leur étiologie. Leur absorption fera l'objet de l'article II, et les réactions des organes contre ces poisons trouveront leur place dans la troisième partie.

§ 1. — Poisons alimentaires

Les poisons alimentaires se sont multipliés avec la civilisation. Ils sont habituels ou accidentels.

1° Poisons habituels. — Certaines boissons habituelles à l'homme du XXe siècle sont de purs toxiques, l'alcool surtout. Les aliments solides sont souvent aussi très toxiques.

a. *Boissons*. — L'*alcool* à forte dose peut tuer rapidement : 100 grammes de brandy ont pu tuer un enfant de sept ans (Taylor) ; un litre de rhum ou d'absinthe sont rapidement mortels pour un adulte.

L'*alcoolisme* se traduit par des phénomènes aigus (delirium tremens) ou chroniques (troubles nerveux, gastro-intestinaux, arrhoses...) De 1847 à 1874 il est mort 13.203 personnes en Angleterre par delirium tremens ; et chaque année il meurt dans le même pays 40.000 sujets des suites de l'alcoolisme. La France détient actuellement le triste record de la consommation de l'alcool (15 litres d'alcool pur par tête et par an). Les différentes boissons alcooliques (vins, liqueurs, apéritifs, absinthe...) sont toxiques surtout : par les alcools d'atomicité supérieure à l'alcool éthylique (Bouchard, Dujardin-Beaumetz, Audigé), par les aldéhydes, bouquet des vins (Laborde), les éthers, l'acétone, la glycérine et principalement les *essences*. L'absinthe, une des boissons les plus toxiques renferme neuf essences différentes toutes toxiques à faible dose (Cadéac et Meunier). L'*absinthisme* est le nom général de l'intoxication par les essences.

b. *Aliments solides*. — Les aliments solides sont toxiques soit par eux-mêmes, soit après fermentation dans l'intestin, soit par suite de prédispositions individuelles.

La potasse que renferment presque tous les aliments n'est nécessaire à l'homme qu'en très faible quantité; elle est toxique en excès. Or voici la teneur de quelques aliments en potasse :

Riz.	0gr,01	p. 100 de	matières sèches.
Lait de femme . . .	0gr,58	—	—
— de vache . . .	1gr,67	—	—
Viande de bœuf . .	1gr,66	—	—
Pommes de terre . .	2gr,28	—	—

On voit d'énormes différences entre des aliments qui paraissent de valeur identique (riz et pomme de terre, lait de femme et de vache). L'enfant pourra donc être incommodé par la surcharge du lait de vache en potasse. Une alimentation exclusive par les pommes de terre peut faire ingérer 40 grammes de potasse par jour. Or, d'après Bunge, pour neutraliser 18 grammes de potasse un homme perd en vingt-quatre heures, 6 grammes de NaCl et 2 grammes de sodium ; on voit par là les effets nocifs d'une alimentation trop potassique, d'un abus de viande de bœuf par exemple surtout chez un brightique. D'ailleurs Bouveret et Devic

ont montré que les cendres de 22gr,5 de viande de bœuf sont assez toxique pour amener des convulsions et le coma. Les extraits de viande sont très toxiques et tuent plus vite les animaux que l'inanition.

La toxicité des aliments est élégamment prouvée par l'opération de Eck : on abouche directement la veine porte dans la veine cave, supprimant ainsi le foie et son rôle protecteur, l'animal survit assez longtemps si on le nourrit de lait, il meurt rapidement si on l'alimente avec de la viande. Cette toxicité tient d'une part aux putréfactions intestinales, d'autre part à la toxicité même des aliments.

Les albuminoïdes sont très toxiques. Roger a vu que le simple blanc d'œuf tue le lapin à la dose de 0gr,6 à 1 gramme par kilogramme (par injection intra-veineuse). Il en est de même des peptones, de la glycérine, etc., qui sont des produits de la digestion. C'est notre épithélium intestinal et le foie qui sont chargés de neutraliser ou transformer ces agents toxiques. Mais chez certains sujets ces organes protecteurs fonctionnent mal. Lixosser a montré que l'œuf de poule peut être toxique pour certains sujets ; il s'agit là d'une idiosyncrasie singulière, montrant bien que tout peut devenir poison.

2° Poisons accidentels. — Les poisons accidentels n'existent dans les aliments que dans certaines conditions.

A. Substances surajoutées aux aliments. — Un grand nombre de substances nuisibles sont le plus souvent incorporées aux aliments soit pour conserver ceux-ci (antiseptiques), soit pour les falsifier (sels de cuivre...) soit par le fait du maintien de ces aliments dans des récipients toxiques.

Le *plomb* se retrouve en quantité notable dans les eaux gazeuses, dans le pain, dans les conserves alimentaires, dans le papier dit d'étain qui recouvre les aliments, dans les récipients étamés (l'étamage peut contenir jusqu'à 50 p. 100 de plomb), les vernis des toiles cirées, les colorants des bonbons, les peintures des jouets que les enfants portent à leur bouche. Ainsi se produisent des intoxications souvent chroniques dont la cause passe très souvent inaperçue.

Les sels de *cuivre*, abondants dans un grand nombre d'aliments cuits ou conservés dans des récipients en cuivre, conserves colorées au sulfate de cuivre...), sont heureusement moins toxiques qu'on ne croyait (GALIPPE).

L'*arsenic* trouvé dans certains bonbons colorés, certains vins, dans des conserves est beaucoup plus dangereux.

Le *lait* des nourrices ayant ingéré des substances toxiques contient ces poisons (alcool, arsenic, mercure).

B. ANIMAUX ET VÉGÉTAUX TOXIQUES. — Tout le monde connaît l'empoisonnement par les *champignons* vénéneux dont les principes actifs sont surtout la muscarine et la choline. Ce qu'on sait moins c'est que les meilleurs, les morilles par exemple, peuvent contenir des poisons très dangereux (acide helvellique) qui disparaissent heureusement par la cuisson.

Une variété de vesce (Lathirus cicera) produit le *lathyrisme* sorte de tabes spasmodique.

La pomme de terre gelée ou les rejetons de pomme de terre, la fève, donnent des intoxications graves.

L'*ergotisme* (forme gangréneuse ou forme convulsive) dont les épidémies sont célèbres, est dû au seigle altéré par le *claviceps purpurea* (ergot de seigle, dont on a tiré l'ergotine médicament assez toxique).

Certains *poissons*, *mollusques* et *crustacés* sont toxiques. La lamproie est très toxique si elle n'a pas été soumise à la salaison. Les œufs de brochet et de barbeau peuvent déterminer des accidents gastro-intestinaux inquiétants.

Les *moules* recueillies sur le flanc des navires renferment une substance fort dangereuse, la *mythilotoxine* de BRIEGER. Les habitants de la Terre de feu se donnent une cirrhose du foie toute spéciale en faisant des excès de moules (5 à 15 kilogrammes par jour d'après SEEGERS).

Les viandes des animaux surmenés, forcés sont très toxiques ; il en est de même de la chair des animaux empoisonnés (poissons pêchés après empoisonnement par la coque du Levant) ou atteints de maladies infectieuses (septicémies, fièvre puerpuérale, etc.).

Le lait des animaux malades est toxique.

C. Poisons putrides. — a. *Généralités.* — L'observation journalière avait montré la toxicité des aliments putréfiés. M. Gauthier y signala le premier les alcaloïdes animaux, nota la réaction d'abord acide (acide lactique) puis alcaline des viandes pourries, le rôle des microbes. Les matières toxiques ainsi formées sont appelées *ptomaïnes* (Selmi) ; une des principales est la *névrine* issue des transformations de la lécithine (Brieger) et dont les effets rappellent ceux de la muscarine végétale. MM. Gauthier et Etard ont isolé des poissons pourris l'*hydrocollidine* poison tétanisant, et Brieger la neuridine (morue putréfiée) et une muscarine animale. En somme les ptomaïnes prennent naissance aux dépens des albuminoïdes sous l'influence des microbes.

b. *Botulisme.* — C'est l'intoxication par les jambons, poissons, pâtés, etc., conservés. Il s'agit de viandes insuffisamment salées (moins de 7 pour 1000), de gros quartiers de poissons (Russie), où se développent à l'abri de l'air un bacille anaérobie découvert et décrit par Van Ermenghen, le *bacillus botulinus* ; celui-ci est en somme un parasite de l'aliment, par contamination accidentelle de la conserve, et ne provenant pas de l'animal. C'est la toxine de ce microbe qui, préformée dans le jambon ou la viande, cause chez l'homme une véritable intoxication ; il ne s'agit donc pas d'une infection de l'homme mais d'une intoxication.

Cette toxine est une toxalbumine absolument analogue aux poisons tétaniques ou diphthériques. La toxine obtenue en cultures reproduit par inoculation au singe, au chat, les symptômes de l'intoxication de l'homme.

La prophylaxie consiste dans le salage à 10 p. 100 des conserves, ou la cuisson des conserves suspectes.

c. *Putréfactions gastro-intestinales.* — Dans l'intestin, à part les phénomènes digestifs se passent des fermentations microbiennes ; certains germes seraient utiles à la digestion (Duclaux) surtout pour la cellulose ; d'autres contribuent à décomposer les albuminoïdes en produits dont beaucoup sont toxiques ; à côté de l'hydrogène sulfuré, l'ammoniaque, le phénol et autres substances chimiques toxiques définies, il y a des alcaloïdes (Bouchard) produits de putréfaction et en partie d'origine microbienne.

L'intestin est un laboratoire de poisons (BOUCHARD). Ces poisons sont les uns habituels provenant de la putréfaction de l'alimentation journalière, las autres accidentels dus aux fermentations intra-intestinales d'aliments avariés, de viandes gâtées.

§ 2. — INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES

Elles doivent toujours être présentes à l'esprit du médecin. On peut distinguer cinq causes principales.

1° **Erreur du médecin, du pharmacien ou du malade.** — Le médicament est donné involontairement à dose toxique ; ou bien le malade en absorbe une trop grande quantité, soit qu'il prenne un toxique pour un médicament, soit qu'il avale en une seule fois une potion à fractionner.

2° **Produits impurs ou infidèles.** — Certains corps mal préparés renferment des substances étrangères toxiques. Le sous-nitrate de bismuth peut contenir de l'arsenic. Beaucoup de produits d'origine végétale sont infidèles, surtout les extraits, les alcoolatures. Cela peut dépendre de la saison, de la région où la plante est cueillie, de la partie employée ; ainsi l'alcoolature de racines d'aconit peut donner des accidents à la dose de 1 gramme, tandis que l'alcoolature de feuilles peut être donnée à la dose de 5 grammes.

Le chloroforme impur est très dangereux (syncopes anesthésiques mortelles).

3° **Accumulation du médicament.** — Beaucoup de médicaments administrés longtemps donnent des intoxications : iodisme, bromisme, arsenicisme, digitalisme, etc. L'accumulation est parfois le fait de la conservation dans l'organisme de doses répétées de sels insolubles (sels insolubles de mercure en injections sous-cutanées).

Elle est à redouter, surtout si elle se combine aux cas suivants.

4° **Prédispositions individuelles morbides ou naturelles.**

— Les maladies des organes protecteurs (foie), éliminateurs (rein), rendent souvent dangereuses des doses uniques ou accumulées de médicaments inoffensifs dans d'autres circonstances. La digitale, les iodures, les mercuriaux sont spécialement dangereux dans les néphrites (Bouchard).

Il faut être prévenu aussi des idiosyncrasies. Nous avons étudié ce point page 187. Il ne faut jamais oublier que l'on ne doit pas juger de l'action ou de la toxicité d'un médicament sur l'homme par son action sur l'animal ou sur d'autres sujets. La tolérance individuelle est fort variable ; des doses parfaitement classiques ont amené des accidents et la mort (par ex. : 1/2 milligramme d'aconitine, 0gr,03 d'extrait d'opium, 0gr,04 de morphine, 0gr,05 de cocaïne, etc.).

On pensera toujours à l'influence de l'âge (quelques gouttes seulement de laudanum peuvent tuer un enfant).

5° Intoxications chroniques volontaires. — Enfin une dernière classe d'intoxication par des produits qui devraient rester des médicaments sont les intoxications chroniques volontaires par l'opium, la morphine, la cocaïne, l'éther, le haschich, sans parler du tabac et de l'alcool.

§ 3. — Intoxications accidentelles
Les venins

Nous ne parlerons pas ici des empoisonnements par accidents, suicides ou crimes, renvoyant pour cela aux traités spéciaux de toxicologie[1], mais seulement des venins à cause des rapports fort suggestifs entre ces toxiques et les toxines microbiennes.

1° Animaux venimeux. — La propriété venimeuse est celle de sécréter des substances toxiques par un appareil glandulaire. Dans ce sens, presque tous les animaux sont venimeux car les sécrétions externes (urine, sueur, bile) sont toutes toxiques.

[1] Hugounenq, *Traité des poisons*, Paris, 1901.

la salive humaine serait toxique pour les oiseaux (GAUTHIER) comme le venin des glandes salivaires modifiées des serpents est toxique pour l'homme. Mais on entend d'ordinaire par venimeux un animal pourvu non seulement de glandes à venin mais d'appareils destinés à l'inoculation ou la projection de ce venin ; la couleuvre possède des glandes à venin, mais sans crochet canaliculé pour la morsure et n'est pas dite venimeuse. Ainsi une transition insensible s'établit entre les animaux venimeux et les animaux à sécrétions toxiques mais inoffensives.

a. *Serpents.* — Leurs glandes à venins sont en somme des glandes salivaires modifiées et en rapport avec des crochets d'inoculation. Leur nombre est très grand ; les plus connus et les plus dangereux sont les suivants : le *Naja aspic* (serpent de Cléopâtre) d'Égypte, le *Naja tripudians* ou cobra ou serpent à lunettes du Bengale, le *Cerastes ægyptiacus* ou vipère cornue d'Égypte, le *Crotalus durissus* ou serpent à sonnettes d'Amérique, le *Bothrops lanceolatus*, fer de lance ou vipère jaune de la Martinique. En France nous avons trois espèces : le *Vipera aspis* (Europe, forêts des environs de Paris) la *Vipera ammodytes* (sud de l'Europe, Grèce, Italie, Dauphiné), le *Pelias berus* (Cévennes et Pyrénées).

Les serpents de France peuvent amener la mort de l'homme (8 morts sur 370 mordus, d'après une statistique de VIAUD-GRAND-MARAIS en 1875).

Aux Indes la mortalité annuelle par morsures de serpents est d'environ 20.000 hommes et autant de pièces de bétail.

b. *Sauriens et batraciens.* — Les crapauds, les tritons et surtout la salamandre terrestre sécrètent par la peau des substances irritantes dangereuses.

c. *Poissons.* — Les poissons les plus venimeux sont ceux des mers tropicales. Dans nos pays les trachines ou vives sont assez dangereux (*Trachinus vipera* sur les côtes de l'Océan, *trachinus draco* ou vive commune, et *trachinus radiatus ou araneus*, de la Méditerranée appelé par les pêcheurs « l'araignée de mer »). Ces poissons se tiennent dans le sable et les pêcheurs s'enferrent sur leur nageoire dorsale très piquante ou bien se blessent avec

l'épine operculaire ; en ces deux points se trouvent des canaux excréteurs du venin.

d. *Insectes venimeux.* — Les insectes venimeux sont légions Les hyménoptères (abeilles, guêpes, frelons) les fourmis (acide formique), les cantharides, sont les plus connus et leurs piqûres ou leurs sécrétions sont même utilisées en thérapeutique.

Presque toutes les araignées sont venimeuses ; mais les seules dangereuses pour l'homme sont certaines espèces de Lathrodectes (Corse, Ile d'Elbe, Russie).

Les scorpions sont très redoutables dans les pays tropicaux, mais en France ne produisent qu'une piqûre assez douloureuse

2° Les venins, leur action. — Cl. Bernard, Vulpian, Phisalix et Bertrand, Calmette ont fait des études approfondies des venins, surtout de ceux des serpents.

Leur activité est très grande. Un cobra excrète en une seule morsure assez de venin pour tuer 3 vaches, 5 hommes ou 200 poules. Ce toxique tue en effet un lapin de 2 kilogrammes, à la dose de 0,50 milligramme et l'équivalent toxique de la vipère de nos pays est 2,1 milligrammes.

La matière active du venin est précipitée par l'alcool et renferme d'après W. Mitchell et Reichert trois albuminoïdes : une albumine (inoffensive), une paraglobuline (produisant les œdèmes), et une albumose (effets locaux et généraux). En outre le venin renferme du mucus, des sels analogues à ceux de la salive, un ferment digérant l'albumine et émulsionnant les graisses et un grand nombre de substances pathogènes qu'on distingue par leurs effets hémorragipares, neurotoxiques, cytolytiques, hémolytiques, etc.

Les venins ont une action tout à fait analogue à celle des toxines microbiennes.

Les venins sont détruits par certaines substances chimiques permanganate de potasse, acide chromique, chlorure d'or, hypochlorites alcalins : tandis que le bichlorure de mercure, le nitrate d'argent, le trichlorure d'iode sont sans action (Calmette).

L'effet nocif des venins dépend de l'espèce animale et du point d'inoculation.

Les animaux les plus sensibles sont les oiseaux (une poule mordue par un cobra meurt en dix minutes). Certaines espèces sont réfractaires : porc, hérisson, mangouste. Les batraciens sont très résistants à moins qu'on n'élève leur température. Les serpents possèdent l'immunité contre le venin de n'importe quelle espèce (FONTANA, W. MITCHELL, KAUFMANN) ; la couleuvre vipérine est elle-même réfractaire à l'action du venin de vipère. PHISALIX et BERTRAND qui ont démontré ce dernier point pensent que cette immunité est due à ce fait que le sang des ophidiens (venimeux ou non) contient précisément le venin sécrété par leurs glandes. Pour CALMETTE les substances toxiques du sang et du venin des ophidiens ne seraient pas identiques, et la glande ferait plus que séparer le venin du sang, elle le formerait.

Quoi qu'il en soit de cette *immunité naturelle*, on peut conférer l'*immunité artificielle* contre les venins par l'injection de doses progressivement croissantes (KAUFFMANN, KANTHACK, CALMETTE).

Les *sérums thérapeutiques antivenimeux* préparés d'après ce principe rendent les plus grands services.

ARTICLE II

ABSORPTION DES POISONS

Les poisons exogènes peuvent être absorbés : par le tube digestif, par les voies respiratoires, circulatoires, par la peau, par les muqueuses, par les séreuses.

1° Absorption par le tube digestif. — Les poisons trouvent le long du tube digestif une série de conditions, tantôt défavorables, tantôt favorables à leur absorption. Les réflexes expulseurs des poisons sont de trois ordres : temps buccal pour les substances à saveur désagréable (strychnine, quinine...) ou caustique, salivation et rejet au dehors ; temps stomacal, vomissements ; temps intestinal, diarrhée. L'estomac absorbe peu (seulement les solutions alcooliques pour TAPPEINER). MOREL LAVALLÉE a

retrouvé par lavage stomacal six heures après son ingestion 45 grammes de laudanum sur 60 grammes avalés. M. Lépine a vu également les effets d'un empoisonnement par une forte dose de laudanum retardés jusqu'au moment de l'absorption intestinale. Bouley a observé que la strychnine à dose mortelle ne détermine pas d'accident chez le cheval lorsqu'on a lié le pylore et tant qu'on ne lève pas la ligature. C'est pour cela que l'estomac dilaté, ou en état de digestion constitue une sorte de barrière temporaire aux poisons. L'estomac absorbe cependant les cyanures et ferro-cyanures. En tout cas il prépare et facilite en général l'action des alcaloïdes en les dissolvant, de certains sels tels que les cyanures ou le protochlorure de mercure qu'il transforme par son acide chlorhydrique en acide cyanhydrique et bichlorure très toxiques. L'absorption intestinale est la plus active mais il faut tenir compte pour beaucoup de poisons (venins, toxines, sérums thérapeutiques, peptones, etc...), du rôle d'arrêt de l'épithélium intestinal et du foie (Voir troisième partie).

Le rectum absorbe très bien l'opium, la belladone, le chloral, l'éther, le curare, etc.

2° Absorption par les voies respiratoires. — C'est la voie de choix pour les gaz (CO, CO^2), les substances volatiles (anesthésiques, protoxyde d'azote, éther, chloroforme, salicylate). Les vapeurs de mercure sont très toxiques par cette voie. On cite toujours le cas du vaisssau *Le Triomphe* où on compta 200 malades par les vapeurs du mercure qu'il transportait en grandes quantités. Merget a prouvé l'absorption médicamenteuse du mercure par des flanelles imprégnés de sels de ce métal. Les poussières toxiques (plomb, arsenic) pénètrent par le poumon. La voie trachéale a été conseillée pour la quinine (Jousset de Bellesme), la créosote (Mendel).

3° Absorption par la peau et les muqueuses. — La conjonctive absorbe très bien (collyres). Küss, Cazeneuve, Livon, Guyon, Boyer et Guinard ont prouvé que la muqueuse vésicale *intacte* n'absorbe pas, malgré l'opinion inverse du Bazy et

Sabatier. La muqueuse vaginale absorbe l'arsenic, l'iodoforme, le sublimé.

Quant à la peau son rôle n'est pas négligeable.

Les couches du derme et l'enduit sébacé protègent la peau contre l'absorption ; celle-ci arrive cependant à se faire pour les substances volatiles et même les substances fixes solubles.

Les *gaz toxiques* (acide carbonique, sulfhydrique, oxyde de carbone, etc.), peuvent pénétrer par la peau. Les *substances volatiles* pénètrent facilement surtout si on recouvre la surface cutanée d'un tissu imperméable qui assure et prolonge le contact.

De longues discussions ont eu lieu pour établir si des substances volatiles telles que le mercure, l'acide salicylique, le salicylate de soude, l'iode, sont absorbés par la peau sur laquelle on les applique, ou par les poumons (à l'état de vapeur). Mermet a combattu l'absorption cutanée du mercure. Lannois et Livossier, dans des expériences fort bien conduites où ils se mettaient à l'abri de toutes causes d'absorption pulmonaire, ont prouvé la pénétration cutanée du salicylate de soude, de l'iode, etc.

Le contact prolongé d'une substance non volatile (solution d'atropine, de pilocarpine) permet son absorption cutanée (Vibert).

Les frictions et tout ce qui altère la peau favorise l'absorption, pour le mercure par exemple.

La cataphorèse ou diélectrolyse emploient l'électricité pour faire absorber la peau.

4 Absorption par voie sous-cutanée. — C'est la porte d'entrée des venins, et des substances médicamenteuses ou toxiques dont l'invention de la seringue de Pravaz a vulgarisé l'emploi. L'absorption augmente avec la vascularisation de la région, diminue avec l'épaisseur du pannicule adipeux. Les injections intra-musculaires sont bien plus vite absorbées. Il est à noter que la réaction locale déterminée par certains toxiques (venins) entrave leur absorption. L'œdème intense causé par la morsure du Bothrops arrête souvent les effets du venin ; tandis

que le venin du cobra qui est le plus dangereux ne produit aucune réaction locale.

5° Absorption par voie veineuse. — C'est la plus sûre et la plus rapide.

C'est par la voie veineuse que se fait en définitive l'absorption. L'expérience cruciale de MAGENDIE est célèbre. La patte d'un animal est complètement séparée du corps, reliée à lui seulement par de petits tubes inertes qui réunissent les vaisseaux : l'injection du poison dans cette patte amène l'intoxication ; ce poison a donc bien passé par la veine.

De même la veine-porte absorbe presque tous les toxiques d'origine intestinale ; car la ligature des vaisseaux d'une anse intestinale empêche l'effet d'un toxique (strychnine) déposé dans cette anse ; l'enlèvement de la ligature amène rapidement l'effet toxique (MAGENDIE et SÉGALAS).

Une fois dans le sang le poison n'y reste pas ; en 23 secondes il a fait une révolution complète et disparaît bientôt du milieu sanguin : c'est qu'il a été fixé par certains organes protecteurs ou qu'il s'est arrêté au niveau de ceux qu'il intoxique.

En tout cas l'hypotension est favorable à la résorption des poisons. MAGENDIE injecte un poison dans la plèvre d'un animal et l'intoxication survient en un temps donné ; si une saignée préalable a été faite l'intoxication est quatre fois plus rapide. L'action de la saignée dans ces cas peut être d'augmenter la vitesse de circulation par hypotension, ce qui dissémine plus vite le toxique ; elle peut être aussi de modifier l'équilibre osmotique et de favoriser la résorption.

6° Importance de la réaction locale. — La réaction locale, l'œdème, peut jouer un grand rôle pour retarder l'absorption en retenant sur place les toxiques ; il se crée dans ces cas un courant osmotique du sang aux tissus précisément inverse de celui qui favorise la résorption par le sang des produits des tissus. Nous avons indiqué ce point à propos de l'absorption sous-cutanée des venins.

La teneur en sel d'une solution toxique ou médicamenteuse a une grosse importance pour son absorption.

Quoi qu'il en soit, l'importance de la réaction locale est manifeste pour les intoxications; nous verrons qu'elle n'est pas moindre pour les infections à point de départ local.

SECTION IV

LES AGENTS ANIMÉS, L'INFECTION

Notre organisme est continuellement en lutte non seulement avec les agents physiques ou les poisons, mais avec les innombrables agents animés qui l'entourent; sa vie ne se maintient que par un perpétuel antagonisme avec la vie des autres êtres et surtout des infiniment petits qui l'assiègent ou vivent en lui. C'est la source d'un nombre indéfini de maladies, maladies à parasites grossiers, les premiers connus, et maladies infectieuses dont le champ s'étend tous les jours.

1° Historique. — La plupart des maladies aiguës sont des infections; c'est Pasteur qui a établi sur des bases indiscutables le rôle des agents animés dans les maladies infectieuses, si bien qu'on peut dire avec Richet que l'histoire de la médecine se divise en deux grandes périodes : *avant Pasteur* et *après Pasteur*.

Avant Pasteur on connaissait seulement les parasites grossiers et on émettait des hypothèses vagues sur les fermentations dans les maladies. Les médecins égyptiens connaissaient l'uncinaria duodenalis et certains tænias, les médecins grecs et latins le tænia, l'ascaride et l'oxyure, et l'helminthologie prit un grand essor avec Redi au XVIIe siècle. Quant aux maladies infectieuses on se payait de mots. Rhazès comparait la variole au moût de raisin qui fermente, et Bouillaud rapproche le processus infectieux du processus fermentatif. Raspail attribuait les infections à des parasites grossiers. Un médecin lyonnais, Goiffon, entrevit en 1721 la nature microbienne des maladies en les supposant causées par des insectes venimeux *non visibles*.

Mais la doctrine de la *génération spontanée* égarait les esprits Lorsqu'on rencontrait un être vivant dans une maladie, dans

ne matière putréfiée, on y voyait non la cause mais le résultat de la maladie par génération spontanée!

Cela est si vrai que lorsque en 1850 DAVAINE vit dans le sang des moutons morts du charbon le premier microbe connu il ne lui attribua aucun rôle pathogène. Cependant les expériences de LEUWENOECK (1878) sur les infusoires et surtout celles de l'abbé SPALLANZANI au XVIIIe siècle, sur la fermentation des liquides, et de CAGNARD DE LATOUR, en 1837, sur la multiplication de la levure de bière, montraient bien le rôle nécessaire des germes de l'air et de leur développement dans les fermentations. Mais la théorie de la génération spontanée arrêtait tout essor.

C'est au milieu du siècle dernier que le génie de PASTEUR trouva, après de mémorables discussions, la fausseté de cette théorie, attribua les fermentations à la multiplication de germes vivants dont la présence et l'action ne s'exercent que dans certaines conditions indispensables à leur vie et leur reproduction, et enfin isola et cultiva les premiers germes connus. Successivement il décrit en 1857 le ferment lactique, en 1860 le ferment alcoolique, en 1861 le ferment butyrique, celui-ci premier exemple d'un anaérobie. Seul, à ce moment, un jeune savant, simple praticien sans laboratoire officiel, DAVAINE, qui avait vu dès 1850 le microbe du charbon, eut l'idée géniale d'appliquer aux maladies les découvertes de PASTEUR. Contre une série de contradicteurs de marque tels que SIGNOL, LEPLAT et JAILLARD, SANSON et BOULEY, DAVAINE tente d'établir en 1863 que les bactéries trouvées dans le sang des animaux charbonneux est la cause et non l'effet de la maladie, que les affections virulentes sont dues comme les fermentations à des germes animés. CHAUVEAU en 1867 acceptait ces idées et montrait à Lyon, dans des expériences remarquables que le principe actif des virus (variole, vaccin, clavelée) est la partie solide, corpusculaire, retenue sur les fibres: il prédisait dès cette époque la généralisation des idées de PASTEUR et de DAVAINE aux septicémies et aux pyohémies. Aussitôt l'essor de la bactériologie fut prodigieux, éclairant successivement l'étiologie de la plupart des maladies aiguës.

En 1876, KOCH cultive en générations successives dans l'hu-

meur aqueuse le bacille du charbon, et découvre sous la platine du microscope le premier exemple de la reproduction sporulée. Plus tard le savant allemand découvrira les milieux de cultures solides, les bacilles du choléra et de la tuberculose, la tuberculine.

Cependant PASTEUR avait déjà appliqué aux maladies des vers à soie (pébrine, flacherie) ses premières théories sur les germes morbides et arriva ainsi à l'étude des maladies des mammifères.

En 1877, avec JOUBERT et CHAMBERLAND il applique au bacille du charbon ses procédés de cultures dans les milieux inertes (bouillon); c'est la première culture pure d'un microbe pathogène. Puis il isole, cultive et inocule de même façon, montrant leur rôle pathogène, les microbes de la pyohémie, de la septicémie gangréneuse (anaérobie), du rouget du porc (avec THUILLIER); TOUSSAINT isole le microbe du choléra des poules, ARLOING, CORNEVIN et THOMAS celui du charbon symptomatique des animaux, en montrant avec GALTIER le rôle capital de la porte d'entrée; BOUCHARD, CAPITAN et CHARRIN d'un côté, SCHOTZ et LÖFFLER d'un autre, reconnaissent le microbe de la morve, EBERTH celui de la fièvre typhoïde, KLEBS et LÖFFLER celui de la diphtérie, etc.

Une période de systématisation trop absolue s'ouvre alors: on croit à la spécificité absolue de chaque germe, au rôle prépondérant du microbe par lui-même.

Mais on s'aperçoit vite que le microbe sécrète des poisons et agit surtout par eux (CHARRIN, ROUX et YERSIN, ARLOING, etc.); que chaque microbe peut causer des affections fort différentes et que chacune de celles-ci peut être due à plusieurs germes; on s'aperçoit de la variabilité extrême de la virulence du microbe et du rôle capital du terrain et de la résistance organique.

On s'occupe surtout des moyens de résistance de l'organisme et de l'immunité (théorie de l'addition de CHAUVEAU, propriétés humorales avec BUCHNER, BOUCHARD et son école, CHARRIN, BEHRING, EHRLICH; rôle des phagocytes avec METCHNIKOFF) et on arrive aux brillantes applications de la sérothérapie (BEHRING et KITASATO 1890, ROUX 1894).

La période actuelle ne s'écoule pas sans conquêtes nouvelles.

plus récentes découvertes : trypamosomes, tréponème de la syphilis (SCHAUDINN et HOFFMANN 1905) venant se grouper à côté de l'hématozoaire du paludisme de LAVERAN montrent que les animaux inférieurs, les protozoaires, rivalisent avec les bactéries comme cause de terribles infections ; et là encore c'est l'école française avec LAVERAN qui a montré cette voie pleine de promesses aux chercheurs à venir.

2° **Parasitisme et infection.** — On a l'habitude de diviser les agents animés morbides en *parasites* et *agents infectieux*.

Les *parasites* sont les êtres vivants qui introduits dans notre organisme y vivent sans y causer de désordres autrement que par leur nombre ou l'irritation locale des organes délicats qu'ils ont envahi. Le parasite s'étend peu, reste sur place, mélange son hôte en quelque sorte, et ne produit que des troubles mécaniques ou réflexes. La plupart des tænias sont des types des parasites.

Les *agents infectieux* au contraire n'agissent pas en proportion de leur nombre ou par leur seule présence ; ils envahissent l'économie, l'infectent, et produisent des effets hors de proportion avec leur taille, soit par leur multiplication rapide, soit surtout par la sécrétion de poisons (toxines). Le bacille du tétanos qui restant cantonné dans une plaie tue l'organisme par intoxication à distance, ou le microbe du charbon qui pullule rapidement dans tout l'organisme représentent ces deux types d'agents infectieux.

En somme la caractéristique de l'agent infectieux est la propriété des ferments, « l'aptitude à modifier les milieux organiques pendant son évolution, de façon à les rendre impropres à l'entretien de la vie élémentaire, avec une intensité qui est loin d'être proportionnelle à son abondance » (ARLOING).

A l'heure actuelle la division entre le parasitisme et l'infection perd presque toute son importance, car les caractères de distinction s'effacent tous les jours.

2 Les effets d'un grand nombre de soit-disant parasites se rapprochent beaucoup de ceux des agents infectieux. Certains tænias (botriocéphales) sécrètent des produits toxiques amenant

une anémie comparable aux anémies infectieuses. Les kystes hydatiques (dus au tænia échinocoque) sont des lésions aussi dangereuses que n'importe quelle lésion infectieuse localisée, et renferment des produits toxiques comparables aux toxines. La trichinose est une maladie fébrile fort grave dont les symptômes ne diffèrent guère de ceux de certaines infections généralisées.

La malaria est causée par un hématozoaire représentant un parasite typique avec son évolution successive dans le corps de l'homme et du moustique, et pourtant cette maladie est infectieuse au premier chef.

β) Réciproquement la plupart des bactéries pathogènes peuvent vivre dans le corps humain en simples parasites sans causer aucun désordre (b. du tétanos dans l'intestin du cheval pourtant si sensible à son inoculation sous-cutanée ; b. d'Eberth dans l'intestin de l'homme normal, etc.), ou en développant des lésions superficielles localisées absolument analogues à des lésions dites parasitaires. C'est ainsi que les tuberculoses cutanées causées par le bacille de Koch, et les lésions de l'actinomycose (soit-disant parasite) ont beaucoup de ressemblance. Dira-t-on que le bacille de Koch est un parasite parce qu'il peut vivre sur les muqueuses sans causer de lésions ou ne donner que des altérations localisées, sans infection générale ? ou bien ne doit-on pas élever l'actinomycose au rang d'agent infectieux car il peut causer des lésions étendues.

Un même agent serait donc appelé tantôt parasite et tantôt agent infectieux selon qu'il aura perdu ou retrouvé sa virulence ? Evidemment non.

1° Les soit-disant parasites sont souvent pathogènes et toxigènes au même degré que les agents infectieux, et les bactéries infectieuses peuvent presque toutes vivre en nous de la vie parasitaire ;

2° Il n'y a donc pas utilité de conserver la division ancienne entre parasites et bactéries pathogènes ;

3° Il faut en tout cas bien retenir que la virulence, la propriété infectieuse et toxigène n'est pas l'apanage d'une forme vivante spéciale, et notamment des bactéries. Les agents des plus redoutables infections se rencontrent dans le règne végétal parmi

champignons (streptothrix, bacille de la tuberculose) les levures (muguet), et dans le règne animal, chez les protozoaires surtout (hématozoaire du paludisme, tréponème de la syphilis).

Ceci n'a rien d'étonnant ; c'est une loi bien établie à l'heure actuelle que toute cellule vivante sécrète des substances pouvant être fort dangereuses pour les cellules d'autre espèce.

Si la cellule vivante est étrangère et parasitaire, elle sécrète des toxines et donne une maladie infectieuse ; chaque cellule vivante de l'organisme lui-même sécrète des substances qui sont des poisons pour les mêmes cellules d'autres espèces animales (voir troisième partie, la *cytolyse* par les sérums hétérologues), et aussi pour elle-même (autocytolysines) ou pour les cellules voisines (auto-intoxications en général).

Les développements de pathogénie générale éviteront de se faire une idée fausse, trop étroite ou trop catégorisée de l'action des agents morbides.

Dans les articles suivants nous étudierons par ordre tous les agents morbides animaux et végétaux, qu'ils soient surtout parasitaires ou surtout infectieux.

ARTICLE PREMIER

AGENTS MORBIDES ANIMAUX

Les parasites animaux de l'homme ont été les plus anciennement connus. Les médecins égyptiens grecs, latins, arabes, ignoraient pas l'uncinaria duodenalis, les ascarides, les oxures, certains tænias. Au XVIIe siècle, surtout depuis Redi, les connaissances en helminthologie se perfectionnent et s'étendent aux tænias botriocéphale, saginata ; aux cysticerques, au tænia échinocéphale, à la douve du foie, etc... Les progrès continuent au XIXe siècle ; mais les découvertes pastoriennes éclipsent pour un temps celles de la parasitologie animale et les bactéries prennent la premiere place dans la pathogénie des maladie ; lorsque on a coup, dans ces derniers temps surtout, les agents infectieux les plus redoutables sont découverts parmi les parasites animaux.

L'hématozoaire du paludisme, les trypanosomes des épizooties d'Afrique et de la maladie humaine du sommeil, et enfin le treponème de la syphilis sont venus montrer que les bactéries n'ont pas le privilège de provoquer les plus terribles infections et c'est dans cette voie que les chercheurs s'engagent pour de nouvelles conquêtes sur l'étiologie des maladies qui gardent encore le secret de leur origine.

Les découvertes modernes ont en outre mis en relief le rôle capital des insectes par la transmission des maladies. De même que sans le rat et la puce, vecteurs des bacilles spécifiques, les épidémies de peste n'eussent pas existé, de même, sans les mouches d'Afrique et sans les anophèles des marécages, les trypanosomiases et l'impaludisme ne seraient probablement que des cas d'exception. Petit à petit les notions se complètent et du haut en bas de l'échelle des êtres, l'homme découvre de nouveaux ennemis qui s'allient pour forcer ses défenses naturelles lorsque l'un d'eux seul n'y parviendrait pas.

L'homme lui-même contribue à étendre le champ de ses maladies ; la rapidité des transports modernes facilite l'échange des parasites, des agents infectieux entre les diverses parties du monde. Nous nous occuperons donc aussi des maladies exotiques dont le libre échange pathologique peut nous gratifier quelque jour.

On divise le règne animal en neuf embranchements, mais trois seulement renferment des parasites de l'homme : les *protozoaires*, les *vers*, les *arthropodes*.

L'importance pathogène de ces parasites diminue en général avec leur élévation dans l'échelle des êtres ; ce sont les plus inférieurs qui sont les plus dangereux et qui se rapprochent le plus des bactéries, lesquelles appartiennent au régime végétal

§ 1. — Protozoaires

Les protozoaires sont des animalcules de taille microscopique et d'organisation rudimentaire : ils sont formés d'une cellule unique végétant soit en saprophyte dans les eaux, soit en parasite dans les milieux organiques vivants. On y dis-

Langue trois classes renfermant des espèces pathogènes : les *Rhizopodes*, les *Sporozoaires*, et les *Infusoires*.

A) — Rhizopodes, amibes

Les amibes sont des protozoaires de la classe des rhizopodes formés d'une simple masse de protoplasme nucléé sans enveloppe, émettant des pseudopodes (d'où le nom de mouvements amiboïdes). Elles se reproduisent par scissiparité, par karyokynèse et par sporulation. Elles vivent dans la terre humide, les eaux souillées de matières organiques, le tube digestif de l'homme et des animaux.

1° **Amœba coli** (Lösch, 1875). — Bien étudié par Lösch en Russie, Kartulis à Alexandrie, Councilman et Lafleur à Baltimore, ce parasite est incriminé comme l'agent d'une forme de *dysenterie*. On l'aurait trouvé dans une série de cas semblables dans l'intestin, dans les abcès du foie qui compliquent la dysenterie (Kartulis). Osler a trouvé des amibes vivantes dans une pneumonie pulmonaire d'origine hépatique. Divers expérimentateurs (Lösch, Hlava, Quincke et Rooss) ont reproduit des inflammations intestinales et de véritables dysenteries surtout chez le chat, en lui injectant des selles de dysenterie amibienne dans le rectum. Mais il ne s'agit pas de cultures pures et Zancarol (d'Alexandrie) soutient que les lésions de la dysenterie amibienne sont dues à un streptocoque spécial isolé et expérimenté par lui.

Laveran pense qu'il y a bien une dysenterie amibienne des pays chauds distincte de la dysenterie bacillaire commune aux pays chauds et à nos contrées.

2° **Autres amibes**. — Quelques autres espèces sont probablement susceptibles d'être pathogènes.

L'*amœba gengivalis* du tartre dentaire, a été trouvée par Kartulis, Flexner dans le pus d'abcès du maxillaire.

L'*amœba urogenitalis* pourrait causer certaines affections vésicales. Baelz l'a trouvée dans la vessie de la femme, Posner,

KARTULIS dans les urines de sujets atteints d'hématuries mortelles.

B) — SPOROZOAIRES

Les sporozoaires ont le caractère commun d'être constitués à l'état adulte par une masse protoplasmique entourée d'une cuticule et de se fragmenter en spores d'où naissent des *sporozoïtes*, corps amiboïdes, formes de multiplication et de dissémination. Ils sont tous parasites et renferment des espèces très pathogènes (hémosporidies de la malaria, coccidies, myxosporidies).

1° Hémosporidies. — Les hémosporidies ou hémamœbiens (RAILLIET) habitent le sang de l'homme, des oiseaux, des batraciens et des reptiles. Ils se nourrissent de l'hémoglobine des globules rouges qui sont ainsi détruits.

A. PLASMODIUM MALARIÆ. (LAVERAN 1881) OU HÉMAMŒBA MALARIÆ. — C'est en 1881 que LAVERAN a découvert l'agent du paludisme (*plasmodium malariæ, hématozoaire de Laveran*), le premier type d'un animal inférieur agent d'une des maladies infectieuses de l'homme.

a. *Description*. — LAVERAN a décrit dans le sang des paludéens les quatre formes suivantes.

α) *Corps sphériques* (fig. 23,5) : forme la plus fréquente; petits corps de 1 à 6 μ, amiboïdes, incolores et transparents, avec un noyau excentrique très difficile à colorer. Ils renferment toujours des grains de pigment mélanique caractéristiques. Ces corps parasitaire d'abord très petits (issus des sporozoïtes ou des mérozoïtes) pénètrent le globule rouge, grossissent à ses dépens, finissent par le remplir tout entier et le détuire; puis le noyau se multiplie et on arrive à la forme suivante.

β) *Corps en rosace* (fig. 23,7) : forme moins fréquemment observée dans le sang; constituée par un des corps précédents où le pigment s'est accumulé au centre tandis que le noyau se multiplie et que les bords se sont dentelés en rosace; les dentelures s'accentueront et segmenteront le corps primitif en seg-

ments nucléés ou petits corps sphériques libres sans pigment (mérozoïtes).

7° *Corps en croissant* : se trouvent surtout dans le type estivo-automnal et dans la cachexie palustre. Ce sont des croissants de 8 à 9 μ de longueur, incolores et transparents sauf au centre

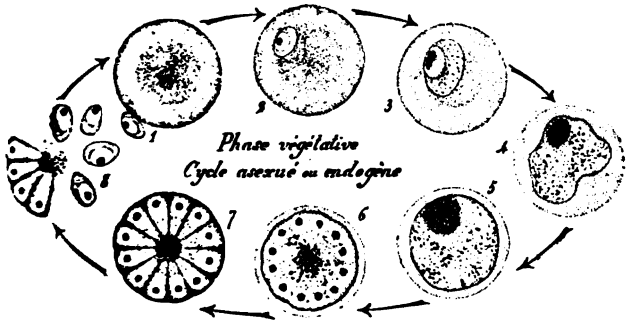


Fig. 23.

Schéma de la reproduction asexuée, endogène, ou schizogonie des Plasmodium (d'après VERDUN).

1 à 5, croissance du schizonte. — 5, schizonte ou corps sphériques. 6 et 7, formation des corps en rosace. — 8, dissociation des mérozoïtes.

se trouve un amas de pigment. Ils peuvent se transformer en corps sphériques.

8° *Flagella* : ce sont des filaments très difficiles à voir à cause de leur transparence et leur finesse, très longs, extrêmement mobiles, émanant de certains corps sphériques puis se séparant en et nageant librement. Ils constituent les éléments mâles de la reproduction sexuée du parasite (microgamètes). Le corps sphérique qui le porte s'appelle microgamétocyte (fig. 24,5).

9° *Reproduction*. — C'est Ross qui a observé sur l'*hémamœba* du moineau des Indes le mode de reproduction sexuée des hémosporidies, confirmé par KOCH, et reconnu par GRASSI, SANTI, BASTIANELLI en Italie comme étant aussi celui de l'hémamœba malariæ.

10° *Reproduction asexuée* : elle se passe dans le sang même des hématéens. Le corps sphérique ou schizonte, se transforme

(schizogonie) en corps en rosace qui se segmente en petits corps dits *mérozoïtes*. Ceux-ci s'accolent aux globules rouges, grossissent, prennent du pigment et deviennent les corps sphériques adultes. Ainsi se produit la reproduction rapide des parasites du *sangue* (fig. 23).

β) *Reproduction sexuée* (fig. 24) : celle-ci a besoin pour s'effec-

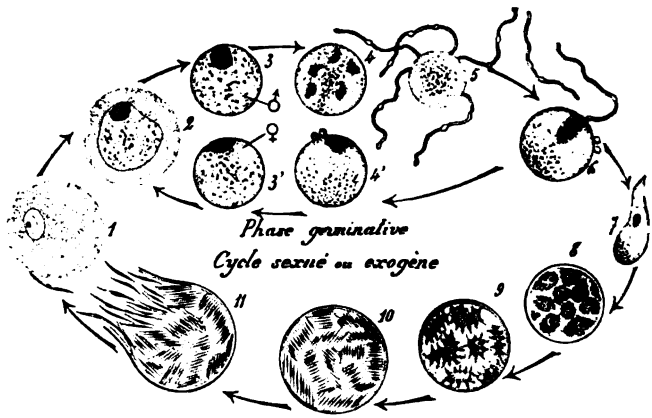


Fig. 24.

Schéma de la reproduction sexuée ou sporogonie des Plasmodium (d'après VERDUN).

1 et 2, phases intraglobulaires (corps sphériques). — 3, 4, 5. formation des microgamètes. — 3' et 4', formation des macrogamètes. — 6, fécondation. — 7, ookinète. — 8 à 10, maturation des kystes. — 11, Déhiscence des kystes et mise en liberté des sporozoïtes.

tuer du corps d'un autre animal que le premier infecté ; ce second animal est un moustique spécial (anophèles). Dans le sang du paludéen certains des plus grands corps sphériques sont des éléments femelles ou *macrogamètes* issus eux-mêmes des sporozoïtes comme les corps sphériques ordinaires. Quant aux éléments mâles ce sont les *flagelles* (*microgamètes*) portés par d'autres corps sphériques (microgamétocytes). Lorsque le moustique a piqué un paludéen et absorbé du sang chargé de parasites, ceux-ci évoluent dans son tube digestif : les corps sphériques sont

détruits ; les macrogamètes s'arrondissent et présentent au centre une masse irrégulière de chromatine ; les microgamétocytes laissent tomber les flagella ou microgamètes et meurent. Alors se passe la fécondation. Un flagelle pénètre un macrogamète, les masses de chromatine des deux cellules se conjugent et la fécondation est accomplie donnant une cellule nouvelle ou *zygote*. Celui-ci pénètre dans la couche musculeuse de l'estomac du moustique, s'enkyste et se transforme. Sa substance chromatique se divise en petits fragments dont chacun s'entoure de protoplasma ; ainsi se forment de nouveaux corps d'abord arrondis puis allongés ou *sporozoïtes* contenus dans le zygote transformé en *oocyste*. Ces sporozoïtes sont mis en liberté par rupture de l'oocyste, ils sont entraînés par le courant circulatoire jusque dans les glandes salivaires venimeuses du moustique qui les inoculera ainsi aux individus sains qu'il piquera. Ces sporozoïtes, homologues des mérozoïtes de la reproduction asexuée, donneront naissance aux corps sphériques parasites des globules rouges et ainsi se ferme le cycle des reproductions sexuée et asexuée aboutissant toutes deux à la multiplication des corps parasites. Mais tandis que la reproduction asexuée infecte que le même individu, la reproduction sexuée se passant dans le corps d'un insecte, permet la contamination des sujets sains par son intermédiaire.

c. *Caractères des anophèles.* — Les *culex* (cousins de nos pays) ne transportent pas les hématozoaires. Les *anophèles* femelles sont seuls ce rôle ; ils se distinguent des culex : 1° par leurs ailes tachetées (pas absolu) ; 2° par l'inégalité de leurs appendices de la tête (palpes plus courts que les antennes et la trompe chez l'anopheles femelle) ; 3° par la position de leurs larves aquatiques qui sont parallèles à la surface des eaux et très rapprochées pour respirer directement, tandis que les larves des cousins sont inclinées à 45° et enfoncées dans l'eau, étant reliées à la surface aérienne par un tube assez long. Ces considérations expliquent le rôle des anophèles et des eaux stagnantes dans la diffusion du paludisme.

B. Pluralité des plasmodiums. — Contre certains auteurs

(Golgi, Cello, Grassi...) qui admettent plusieurs espèces de plasmodium variant avec les formes cliniques, Laveran soutient l'unité du paludisme et du plasmodium. Il y aurait seulement des *variétés* d'un seul et même parasite, expliquant les différences morphologiques en rapport avec les climats et les types fébriles.

2° Coccidies. — Ce sont des sporozoaires, d'abord nus, puis entourés d'une enveloppe, nucléés, à reproduction en cycles sexués et asexués, et tous parasites des cellules épithéliales. On trouve souvent chez le lapin, dans le foie, des tumeurs blanchâtres, résistantes ou ramollies à leur centre, ressemblant parfois à des tubercules enkystés ou ramollis, et pouvant infecter tout l'organe ; c'est la *coccidiose* hépatique du lapin, causée par le *coccidium oviforme*.

A. Coccidies chez l'homme. — On a observé chez l'homme certains cas de coccidiose très divers, dans le foie (Podwissotzky) dans le rein (Lindemann), dans une pleurésie purulente (Künstler et Pitres).

On a attribué aux coccidies diverses tumeurs épithéliales malignes, la maladie de Paget, le molluscum contagiosum, le mycosis fongoïde. Bosc soutient la théorie coccidienne du cancer, de la variole, de la vaccine, etc... Ces idées ne sont pas admises Borrel a montré que presque toujours les soit-disant coccidies du cancer étaient de simples formes d'évolution atypique des cellules, (bourgeonnements nucléaires, mitoses anormales, etc..

Il est en tout cas intéressant au point de vue de la pathologie générale comparée de résumer l'évolution des coccidies dans la coccidiose du lapin.

B. Évolution schématique des coccidies. — Elles présentent une reproduction asexuée et sexuée.

a. *Reproduction asexuée et formation des tumeurs*. — Les tumeurs du foie du lapin sont causées par l'évolution intracellulaire et la multiplication asexuée des coccidies. Le parasite (à l'état de sporozoïte ou de mérozoïte) envahit la cellule épithé-

lule, grossit et finit par la distendre et la détruire ; le noyau du parasite se segmente ainsi que le protoplasme de façon à donner un corps divisé en tranches (figures d'un melon) dont chacune se sépare donnant un *mérozoïte* (6) ; chaque mérozoïte envahit une nouvelle cellule, subit la même évolution, et cette

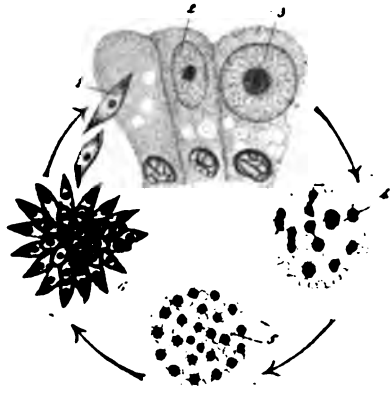


Fig. 25.

Schéma de la reproduction asexuée ou schizogonie des Coccidies.

1, mérozoïte envahissant une cellule épithéliale. — 2 et 3, croissance intra-épithéliale de la coccidie. — 4 et 5, division nucléaire dans le schizonte. — 6, formation des mérozoïtes.

multiplication continue avec envahissement des tissus, aboutit aux tumeurs kystiques blanchâtres assez volumineuses du foie du lapin. C'est la *schizogonie* ou *reproduction asexuée* qui assure la multiplication du parasite *in loco* et produit les tumeurs.

b. *Reproduction sexuée et diffusion du parasite dans la nature.* — Dans ces tumeurs, à côté des formes précédentes naissent des formes sexuées issues, elles aussi, des mérozoïtes ; ce sont les macrogamètes et les microgamétocytes (fig. 26). Les microgamétocytes, sont de grosses cellules dont le noyau se fragmente et donne de petits corps nucléés pourvus de deux flagelles (microgamètes, éléments mâles (5″). Les macrogamètes, éléments femelles, sont d'autres grosses cellules (6,6′) dont le noyau ne se

fragmente pas, mais qui se chargent de granulations chromatiques, de granules gras éléments de réserve, et qui s'entourent

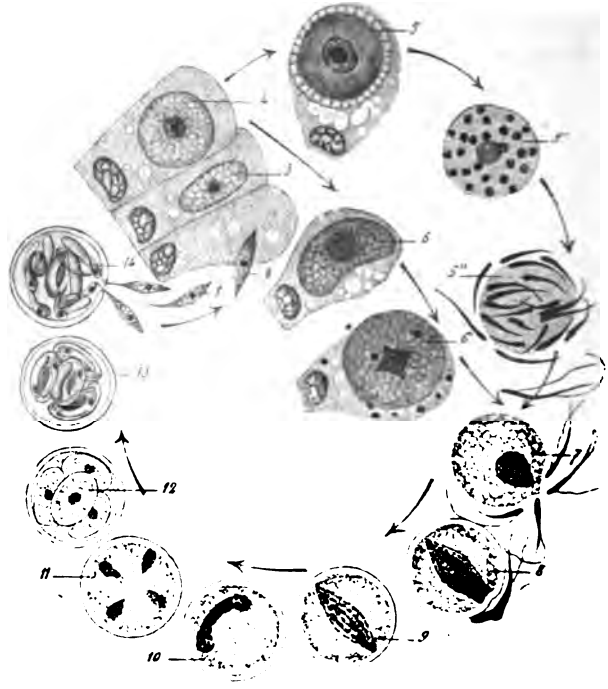


Fig. 26.

Schéma de la reproduction sexuée ou sporozoaire des coccidies (d'après VERDUN).

1, mérozoïte libre. — 2, mérozoïte entrant dans une cellule. — 3 et 4, croissance intra-épithéliale. — 5, 5' et 5'', formation des microgamètes. — 6 et 6', formation du macrogamète. — 7, conjugaison. — 8, ookyste. — 9 à 12 formation des sporocystes (spores). — 13, formation des sporozoïtes. — 14, déhiscence du kyste (ookyste).

d'une cuticule chitineuse ouverte seulement en un point, le micropyle.

Ces deux ordres de cellules (mâles et femelles), sont expulsées

du kyste hépatique dans les canaux biliaires et là se passe la fécondation. Les microgamètes se pressent autour du micropyle, l'un d'eux pénètre, le micropyle se referme, et les noyaux mâle et femelle se conjuguent (7).

La nouvelle cellule ou *oocyste* (8) est expulsée avec les matières fécales dans la nature. Là, en 5 à 10 jours, l'oocyste ou kyste *mûrit* s'il est à une température et une humidité suffisante ; le protoplasma se divise en quatre sphères nues (sporoblastes) ; chacune d'elles s'entoure d'une membrane épaisse, et se transforme en *sporocyste* (13) renfermant lui-même des *sporozoïtes*.

Lorsque le kyste est ingéré par un autre lapin avec la nourriture (feuilles de choux infectées, etc.), le suc intestinal dissout l'enveloppe et met en liberté les *sporozoïtes* éléments parasitaires actifs ; ceux-ci remontent dans le foie, attaquent les cellules et le cycle recommence (1, 2, 3, 4) aboutissant au schizonte, à la schizogonie avec formation des mérozoïtes d'où nous sommes partis.

3° **Myxosporidies**. — Le rôle des myxosporidies d'après Jaboulay dans les tumeurs des poissons et de l'homme sera étudié avec la pathogénie des tumeurs (deuxième partie).

C) — Infusoires, trypanosomidæ

Les infusoires comprennent les *flagellés* et les *ciliés*.

Les flagellés sont des protozoaires sans cils vibratiles, mais toujours pourvus d'un appareil locomoteur (flagelle ou membrane ondulante), d'un noyau, parfois d'une cuticule.

Ils renferment des espèces extrêmement pathogènes (syphilis, maladie du sommeil) appartenant toutes à la même famille, les *Trypanosomidæ*. En effet les autres familles (Cercomonadidæ, Lambliadæ) ne comprennent que des parasites sans importance, tel le *trichomonas vaginalis*.

Blanchard assigne à la famille des trypanosomidæ les caractères suivants : flagellés en spirale, à tours de spire plus ou

[1] Blanchard. *Spirilles, spirochætes et autres microorganismes à corps spirale*, Semaine médicale, 3 janvier 1906.

moins nombreux ; flexibles et à formes souvent changeantes, se multipliant par division longitudinale ; sans spores endogènes.

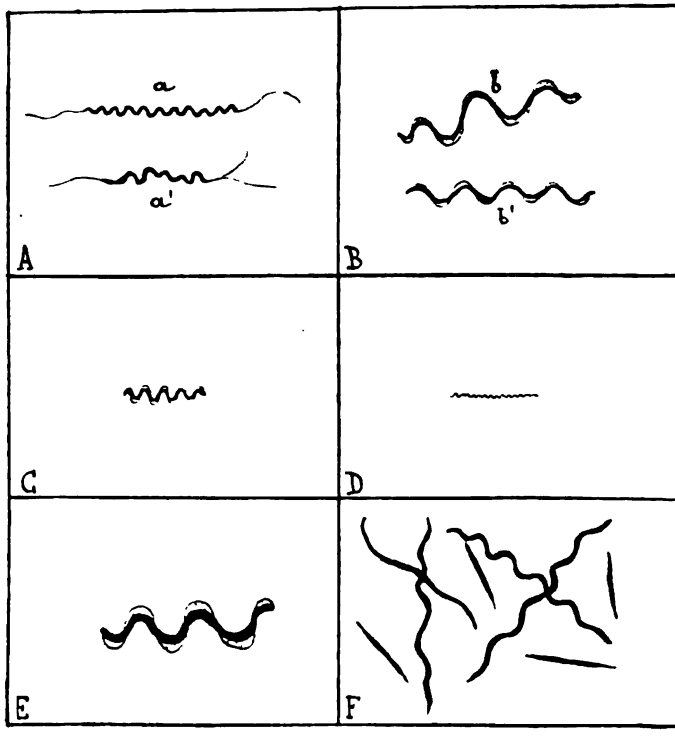


Fig. 27.

Caractères des principaux spirochètes (d'après SCHAUDINN).

A, treponema pallidum (syphilis). — B, spirochète refringens (ulcérations superficielles banales). — C, spirochète du cancer ulcéré. — D, spirochète dentium. — E, spirochète plicatilis. — F, spirille de l'angine fuso-spirillaire de VINCENT.

Leur appareil locomoteur comprend soit une membrane ondulante, soit des flagelles, soit les deux. On n'a pas encore pu les cultiver. Ne se colorent pas par la méthode de Gram.

Il y a trois genres pathogènes pour l'homme : spirochœta, treponema, trypanosoma (le genre trypanoplasma ne se rencontre que chez les poissons).

1 **Genre spirochœta** (Cohn 1875). — Corps spiralé, membrane ondulante, pas de flagelles. Les espèces pathogènes sont nombreuses.

a. *Spirochœta Obermeieri* (Cohn 1875). — La fièvre récurrente, le typhus récurrent, est causée par ce parasite (Obermeyer)

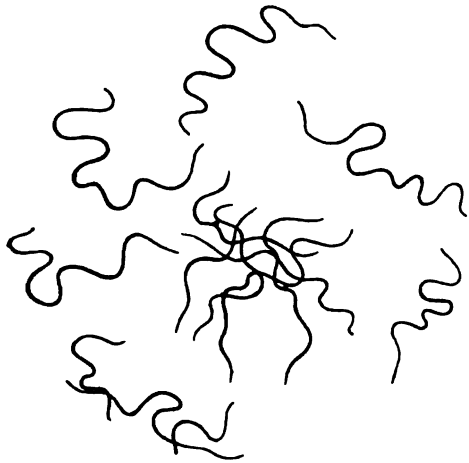


Fig. 28.
Spirochètes ou spirilles d'Obermeier (fièvre récurrente).

dans les pays les plus divers (Irlande, Égypte, Algérie, Indes). Il se répand dans le sang au moment des accès, puis se cantonne dans la rate. Il est propagé d'homme à homme par les punaises.

b. *Spirochete de la Tick-fever.* — La tick-fever, fièvre à rechutes du centre de l'Afrique, est également causée par un spirochète spécial inoculé par la piqûre de certaines *tiques* ou acariens parasites (Dutton et Todd).

c. *Autres spirochètes.* — On a trouvé le *spirocheta pyogenes* dans une pyélite tuberculeuse (MEZINSKU). le *spirocheta refringens* dans les lésions syphilitiques ulcérées (SCHAUDINN ; ne pas le confondre avec le véritable agent de la syphilis).

Le *spirocheta Vincenti* est avec le bacille fusiforme, l'agent de l'angine fuso-spirillaire de Vincent.

LE DANTEC en 1900 a décrit une *dyssenterie à spirochète*, véritable diphtérie spirillaire du gros intestin.

Fig. 29.
Treponema pallidum de Schaudinn (syphilis). ou spirochæte pallida de Schaudinn et Hoffmann).
Préparation de MM. NICOLAS, FAVRE et ANDRÉ, photographiée par MM. LUMIÈRE.

2° Genre treponema. — Il est représenté uniquement jusqu'ici par le *Treponema pallidum* de SCHAUDINN (1905) agent de la syphilis (appelé au début spirochæte pallida ou spironema, appellations défectueuses). C'est un petit filament spiralé, allongé, long de 6 à 14 μ, mais très difficile à voir car il est très mince (1/4 de μ) les tours de spires sont au nombre de dix environ et très serrés ; il présente un seul ou parfois deux flagelles à chaque extrémité. Il est très difficile à colorer (fig. 29).

Il a été bien étudié à Lyon par J. NICOLAS ANDRÉ et FAVRE.

Son rôle pathogène paraît très probable.

1° On ne le rencontre que dans les lésions syphilitiques (ne pas confondre avec d'autres spirochetes, bien différents, mais fréquents dans toutes les régions ulcérées et sur les muqueuses).

2° On le retrouve toujours dans les lésions syphilitiques (chancre, plaques muqueuses, sang des syphilitiques).

3° On le décèle dans la syphilis expérimentale du singe.

4° Il est très abondant dans la syphilis héréditaire congénitale.

3° **Genre trypanosoma** (Grüby 1844). — Corps mou, membrane ondulante limitée par un seul flagelle. Ces parasites vivent dans le sang des vertébrés et sont souvent propagés par la piqûre de certaines mouches ; cependant le trypanosome de la dourine des chevaux se transmet par le coït. Ils furent

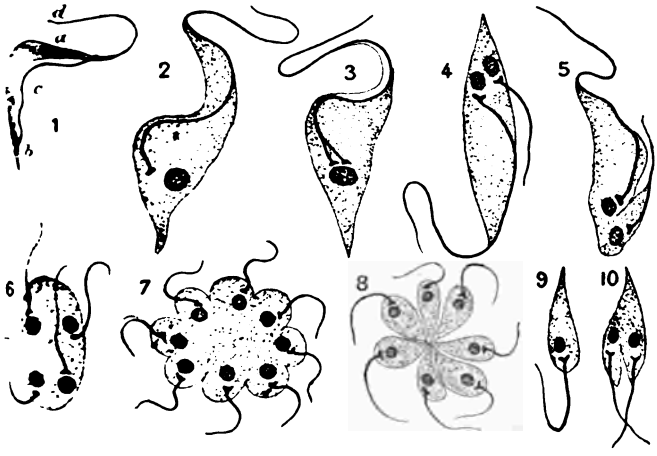


Fig. 30.
Reproduction asexuée des Trypanosomes
(d'après Laveran et Mesnil).

Trypanosome adulte. — 2, 3, 4 et 5, phases de la division longitudinale. — 6, 7, multiplication aboutissant à la formation des rosaces. — 9, trypanosome jeune. — 10, le même en voie de division.

observés d'abord dans le sang des poissons et des batraciens (Valentin, Grüby 1841). En 1880, Evans découvrit aux Indes le premier trypanosome pathogène des mammifères (T. Evansi, causant le *surra*). Ce n'est qu'en 1901 que Forde et Dutton trouvèrent des trypanosomes dans le sang d'un européen ayant pris en Gambie une fièvre atypique. Enfin en 1903, Castellani trouva le trypanosome de la terrible maladie humaine du sommeil dans le liquide céphalo-rachidien.

a. *Principaux trypanosomes.* — Voici la liste des principaux

trypanosomes des mammifères actuellement connus, leur habitat et leur rôle pathogène :

Trypanosoma Lewisi (rat, parasite inoffensif).

T. Bruceri (bœufs de l'Afrique centrale, donne le *nagana*, propagé par la *Glossina morsitans* ou *mouche tsé-tsé*).

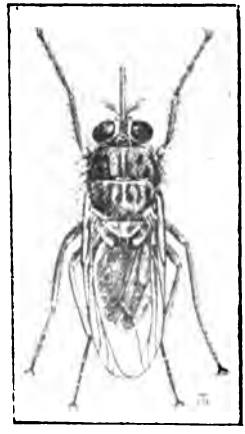


Fig. 31.
Glossina palpalis, mouche propageant le trypanosome de la maladie du sommeil (d'après Brumpt).

T. Dimorphon (chevaux de la Gambie, propagé par la *Glossina palpalis*).

T. Evansi (bétail des Indes, cause le *surra*).

T. equinum (chevaux à Assomption, *mal de Caderas*). Ces deux derniers parasites sont transmis par les mouches et les taons.

T. equiperdum (chevaux, dourine ou syphilis équine, transmise par le coït).

T. gambiense (homme, maladie du sommeil, propagé par la mouche *Glossina palpalis*). (Voir plus bas.)

Tous ces trypanosomes causent sur le bétail des pays chauds des épidémies terribles qui les déciment et les mouches sont par leur morsure le véritable agent de propagation (sauf pour la dourine où suffit le contact des muqueuses génitales).

b. *Trypanosoma gambiense* (Dutton 1902, Castellani 1903) est actuellement le seul pathogène connu pour l'homme. Il cause la *maladie du sommeil* ; dans une première phase de la maladie il reste dans le sang et cause seulement alors une fièvre irrégulière chez le blanc (pas de manifestations à ce moment chez le nègre) ; dans une deuxième phase on le trouve dans le liquide céphalo-rachidien, et la maladie se manifeste alors par une fièvre hectique, de la somnolence, puis des accès léthargiques, et enfin un coma terminal.

Le trypanosoma gambiense à la forme d'un petit fuseau mou

plati, se déformant facilement, de 25 μ environ de long sur 1 à 2 μ de large, sans membrane, contenant de fines granulations, un noyau ovalaire et un corpuscule se colorant très fortement, le centrosome, d'où part un flagelle qui limite une membrane ondulante et devient libre à une extrémité ; il est très mobile marche le flagelle en avant.

Ce parasite vit dans le liquide céphalo-rachidien. Il a été inoculé avec succès à divers mammifères et à des singes. Récemment un jeune savant s'est inoculé accidentellement et est mort trois mois après victime, de la science.

Normalement c'est la mouche dite *Glossina palpalis* qui l'inocule à l'homme. On croit que dans le tube digestif de cet insecte le trypanosome prend une autre forme (herpetomonas) et ne reprend sa forme de trypanosome qu'après inoculation à l'homme.

§ 2. — Vers

Ici nous abordons l'étude de parasites grossiers, connus depuis longtemps. C'est Francesco Redi qui est le véritable créateur de l'Helminthologie.

Nous serons très brefs sur ce chapitre qui est développé très long dans tous les livres de parasitologie.

Les vers ne causent pas en général des maladies de la gravité celles qu'occasionnent les protozoaires ou les végétaux inférieurs.

Cependant les observateurs modernes et surtout M. Guiart, ont attiré l'attention sur le rôle des vers dans la genèse d'infections graves telles que la fièvre typhoïde et l'appendicite; enfin certains vers peuvent créer de véritables anémies pernicieuses.

Parmi les sept classes de l'embranchement des vers, les plathelminthes et les némathelminthes seuls renferment des espèces parasites importantes.

A) — Plathelminthes

Ce sont des vers plats, dépourvus d'appareil ciliaire prébuccal, système nerveux variable, non disposé en chaîne ventrale ;

généralement hermaphrodites. Les cestodes et trématodes sont parasites pour l'homme.

1° Cestodes. — Plathelminthes nus, de forme rubanée, toujours segmentés ; pas de tube digestif ; organes de fixation à une des extrémités ; endoparasites de l'intestin.

a. *Tœniadés.* — Les tœniadés, dont les principaux représentants sont le *T. solium* et le *T. saginata*, vivent à l'état adulte dans l'intestin de l'homme où ils se fixent

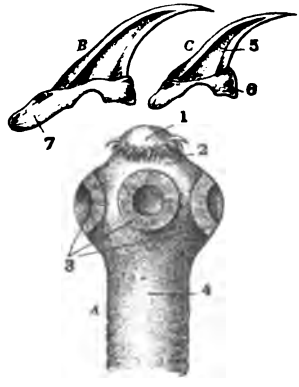


Fig. 32.
Tænia solium (VERDUN).

A, scolex du tænia armé. — B, grand crochet. — C, petit crochet. — 1, rostre. — 2, couronne de crochets. — 3, ventouses. — 4, cou. — 5, lame. — 6, garde. — 7, manche.

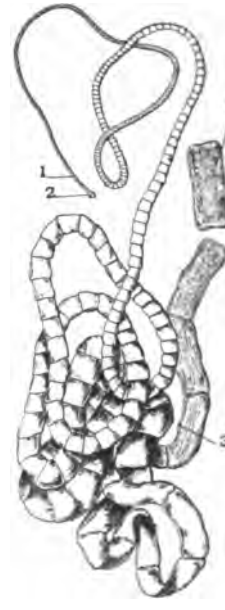


Fig. 33.
Tænia solium (VERDUN).

1, scolex. — 2, cou. — 3, pore génital. — 4, proglottis mur séparé du reste du parasite.

avec des crochets et des ventouses (t. solium) ou des ventouses seules (t. saginata).

Les anneaux dont l'ensemble forme le parasite souvent fort long (2 à 3 mètres) se détachent et tombent avec les œufs dans les matières fécales. Ces œufs contenant l'embryon exacanthe

ent ingérés par un animal et donnent dans les muscles le *cysticerque*, état larvaire du tænia. Le cysticerque du t. solium peut infecter ainsi l'homme ou le porc donnant la *ladrerie* ; la viande de porc ladre ingérée par l'homme lui donne le ver solitaire.

Le cysticerque du tænia saginata infecte le bœuf et passe

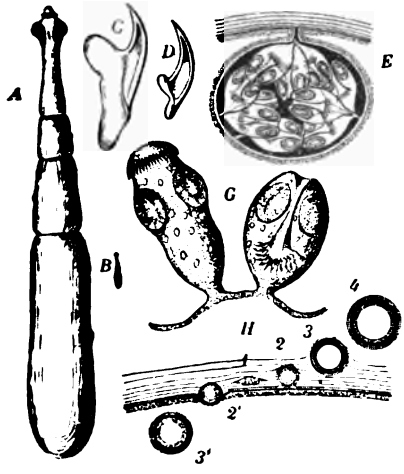


Fig. 34.

Tænia échinocoque (d'après VERDUN).

A très grossi. — B, grandeur naturelle. — C et D, crochets très grossis du ver. — E, vésicule proligère renfermant des scolex et rattachée par un pédicule à la paroi de l'hydatide composée de la couche cuticulaire stratifiée et de la membrane germinale granuleuse. — H, fragment de la paroi de l'hydatide montrant la formation des vésicules filles exogènes (1, 2, 3 et 4) et endogènes (1, 2' et 3'). — 1 scolex invaginé et dévaginé.

ensuite dans le tube digestif de l'homme avec la viande crue ou peu cuite.

Les troubles causés chez l'homme par les tænias sont surtout des troubles nerveux.

Le *Tænia echinocoque* est au contraire des deux précédentes une des plus petites espèces connues (deux à cinq millimètres de long) et donne chez l'homme les *kystes hydatiques*. Le ver

adulte vit dans l'intestin du chien ; ses œufs absorbés par l'homme se transforment en vésicule (hydatide) à cuticule épaisse et stratifiée dont la membrane interne (m. germinale) donne les vésicules proligères d'où naissent les têtes de tænias invaginées. Il se forme des *vésicules filles* et petites filles et ainsi grossit et se développe le kyste hydatique (foie, poumon, rein...) formé d'une membrane contenant des vésicules et du liquide avec les crochets tombés des têtes de tænias.

Outre le danger de ces tumeurs par elles-mêmes, le liquide des kystes est très toxique grâce à une toxalbumine (Viron), de telle sorte que la rupture intra-péritonéale d'un kyste, ou même le passage de quelques gouttes de liquide, donne des accidents toxiques fort sérieux. On voit donc un parasite élevé donner des tumeurs et sécréter des toxiques comme les agents morbides inférieurs bactéries ou protozoaires.

b. *Botriocéphales.* — Le *botriocephalus latus* est un cestode parasite de l'intestin de l'homme qui détermine l'*anémie botriocéphalique* souvent fort grave, pouvant entraîner la mort, comparable à l'anémie pernicieuse. Cette anémie est due aux produits toxiques sécrétés par les anneaux du parasite.

Le botriocéphale vit dans l'intestin grêle de l'homme ; ses œufs expulsés avec les matières mûrissent dans l'eau où ils forment les embryons avalés par certains poissons (lotte, brochet, truite). Là ils se transforment dans les muscles, les ovaires... en larves ressemblant à de petits vermisseaux et appelée *plérocercoïde*. L'homme se contamine en mangeant ces poissons mal cuits.

2° **Trématodes.** — Plathelminthes nus, généralement d'aspect foliacé, non segmentés ; tube digestif incomplet, sans anus ; ventouses ; ecto ou endoparasites.

Les espèces parasites sont fort nombreuses mais la plupart sont rares ou infectent seulement les pays chauds ; nous ne parlerons que de celles qui ont un intérêt général : la douve du foie, la douve du poumon et le parasite de l'hématurie d'Egypte. Ces trois parasites montrent en effet quelle variété de lésions et de maladies peuvent donner les trématodes.

a. *Douve du foie.* — La douve du foie (*Fasciola hépatica* LINNÉ 1758, ou *Distomum hépaticum*, RETZIUS 1786) est un ver de 2 à 3 centimètres de long sur 1 centimètre de large, aplati, en forme de feuille, de couleur brun pâle, avec deux ventouses. Elle infecte les canaux biliaires du mouton (cachexie aqueuse ou distomatose) et, chez l'homme, le foie, le sang, les poumons et le tissu cellulaire sous-cutané, amenant des abcès, des phénomènes hépatiques, de l'ictère, de la diarrhée, etc.

Le mouton et l'homme absorbent par la bouche le *cercaire*, déposé sur les herbes ou dans l'eau, et issu de l'œuf de la douve. Entre l'œuf (issu du mouton ou de l'homme) et le cercaire (infectant ces animaux) il y a toute une série de transformations fort compliquées : l'œuf déposé dans l'eau donne un embryon cilié (*miracidium*) qui va habiter l'*hôte intermédiaire*, un mollusque du genre *limnée*, puis former des *sporocystes* et enfin des *rédies* qui se reproduisent et donnent, après plusieurs générations, le *cercaire* qui a presque la forme de la douve adulte et qui infectera l'hôte définitif.

L'*opistorchis sinensis* ou *Distomum sinense* (GOBBOD 1875) est un ver très voisin du précédent, infectant les canaux biliaires des habitants de l'Extrême-Orient (Indes, Chine, Japon) et causant fréquemment la mort.

b. *Douve du poumon.* — Le *Polysarcus Westermani* (Douve du poumon) est un ver du genre Polysarcus en forme de petite poire aplatie, de 20 millimètres environ de longueur, de couleur brun rouge, produisant dans le poumon la *distomatose pulmonaire* ou *hemoptysie parasitaire*, avec toux, expectoration de crachats spumeux et sanglants contenant en abondance des œufs dont la présence assure le diagnostic. Cette affection est fréquente en Asie Orientale; elle se propage par l'eau de boisson où sont tombés les œufs du parasite.

d. *Bilharzia hæmatobia.* — Le *schistosomum hæmatobium* (ou *distomum hæmatobium*, ou *Bilharzia hæmatobia*) a été découvert par BILHARZ en 1852. Il vit dans le sang de l'homme où la femelle pond des œufs qui obstruent les vaisseaux du foie, du rein, de la vessie surtout, produisant l'*Hématurie d'Egypte* déjà décrite par LARREY lors de la campagne d'Egypte, ou *Bilharziose*. Le

diagnostic se fait par la présence des œufs dans l'urine (œufs ovoïdes de 135 μ de long sur 55 à 66 μ de large, sans opercule, avec prolongement épineux à un des pôles). Le parasite lui-même est un ver allongé pourvu de ventouses ; le mâle est long de 14 millim., blanc, mou, pourvu d'une gouttière ventrale où s'écoule le sperme et où vient se loger la femelle pour la fécondation. L'infection de l'homme se fait par les eaux où vivent les embryons ciliés issus des œufs rejetés avec les urines et autres déjections. MM. Lortet et Vialleton ont fait une étude très complète de la Bilharzia.

On voit que les trématodes sont des parasites redoutables, et transmis surtout par l'eau et les milieux aquatiques ou ils accomplissent leur évolution larvaire.

B) — Némathelminthes, Nématodes

Dans la classe des Némathelminthes (vers allongés, cylindriques) seuls les Nématodes nous intéressent. Ce sont des vers

Fig. 35.
Paquet d'Ascaris lumbricoïdes noués autour d'un fil (d'après Guiart).

longs, cylindriques, non segmentés, à tube digestif complet. Nous y trouvons sept genres renfermant des parasites de l'homme.

1° Ascarides. — L'*ascaris lumbricoïdes* fort semblable à un

lombric est fréquent dans l'intestin des enfants ; il peut donner des troubles nerveux assez graves, convulsions, troubles épileptiformes, troubles digestifs... Ces accidents sont soit mécaniques, soit par sécrétion de produits toxiques irritants. Les parasites peuvent émigrer dans les canaux biliaires (ictères), les voies respiratoires (asphyxie) et déterminer certaines maladies infectieuses par irritation locale.

Ce dernier point est le plus intéressant. M. Guiart a démontré que l'ascaride est un *parasite hématophage* qui se nourrit du sang puisé dans la muqueuse intestinale, et qui peut entamer cette muqueuse, produisant ainsi des plaies d'inoculation pour les microbes intestinaux. Ce ver peut ainsi être la cause de l'appendicite et de la fièvre typhoïde, surtout chez l'enfant (GUIART) ; peut-être certains cas de lombricose à forme typhoïde sont-ils causés par ces inoculations dues au parasite intestinal.

De même certains cas de diarrhées et autres maladies tropicales semblent provenir de lombricose intestinale et disparaître après l'expulsion des parasites (KERMORGANT, SPIRE, GAIDE) ; ceci confirme les vues de GUIART.

Leurs œufs sont absorbés par l'enfant, avec l'eau et les végétaux.

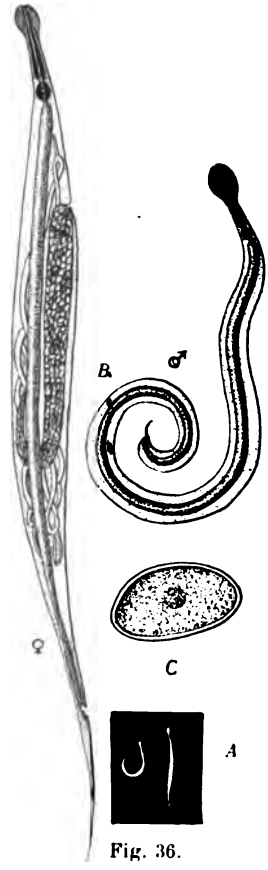


Fig. 36.
Oxyure vermiculaire.
(VERDUN).
A, mâle et femelle, grandeur naturelle. — B, les mêmes très grossis. — C, œuf.

2° Oxyures. — L'*oxyure vermiculaire*, petit ver blanchâtre long de quelques millimètres habite

l'intestin de l'homme, surtout dans l'enfance et détermine un prurit intense de l'anus déterminant des troubles nerveux. La contagion se fait directement d'un sujet à l'autre, par les objets de toilette, et l'auto-infestation chez les mêmes sujets par les ongles malpropres portés à la bouche. L'oxyure peut aussi jouer un rôle dans l'inoculation des microbes intestinaux.

3° Strongles. — Le *strongle géant* ou *Eustrongylus gigas*, le plus grand des nématodes (long de 14 à 40 centimètres) est un parasite des reins de différents mammifères et de l'homme, causant des troubles mécaniques, douloureux, des hématuries graves. Il est heureusement fort rare.

4° Ankylostomes. — L'*Uncinaria duodenalis*, ou *Ankylostoma duodenale* est un petit ver cylindrique blanchâtre dont la bouche possède deux paires de crochets et un pharynx disposé en organe de succion et deux petites glandes à liquide irritant. Observé dans toutes les parties du monde il cause une maladie fort grave : *anémie pernicieuse d'Egypte* et, chez nous *anémie des mineurs*. L'œuf elliptique, à coque lisse, mince, transparente de 52 μ de longueur, a besoin pour éclore et se développer d'eau, d'oxygène et de chaleur ; ceci explique que la maladie soit fréquente dans les lieux à sol chaud et humide (pays chauds et mines) et n'existe dans nos climats que pour les mineurs de fond, les briquetiers, les chauffeurs de navire ; par exemple les aides mineurs qui trient le charbon à la sortie du puits ne prennent pas l'ankylostomiase.

La larve une fois éclose pénètre chez l'homme surtout par la peau (Loos), mais aussi par les voies digestives. En tout cas l'entrée cutanée est certaine ; en quelques minutes la larve a pénétré à travers la peau et tombe dans le torrent circulatoire jusqu'aux capillaires pulmonaires qu'elle ne peut traverser ; elle perfore l'alvéole, tombe dans les bronchioles, remonte dans l'œsophage et de là dans l'intestin où elle se transforme en parasite adulte duodénal.

Dans l'intestin les vers se fixent, quelquefois au nombre de plusieurs milliers, produisant l'anémie par hémorragie et par

toxication. La formule hématologique de cette anémie n'a rien de caractéristique.

Les parasites pondent des œufs qui s'éliminent par les matières fécales : leur constatation fait le diagnostic (voir fig. 38 et 43). La contagion se fait par ces œufs qui se conservent dans le sol et

Fig. 37.
Ankylostome duodénal mâle et femelle, grossi 1 fois et demie (d'après VERDUN).

Fig. 38.
Œuf d'ankylostome duodénal très grossi.

Fig. 39.
Tricocéphale de l'homme (grandeur naturelle) (d'après VERDUN).

transforment en larves que les ouvriers absorbent surtout par simple contact cutané.

Il est difficile d'expliquer pourquoi un grand nombre de mineurs *porteurs du ver* ne sont pas anémiques ; car dans une mine infectée un quart à peine des ouvriers (ou même moins, à Saint-Etienne) sont véritablement anémiques ; il y a là des causes inconnues de prédisposition.

La seule prophylaxie (celle de l'Allemagne) est d'examiner les selles de tous les mineurs et de ne laisser entrer dans la mine que les sujets indemnes ou guéris. La Westphalie a été ainsi presque débarrassée de ce fléau.

5° **Tricocephalus trichiurus.** — Ce ver, long de 3 à 4 centimètres, est un hôte de l'intestin de l'homme.

M. GUIART fait jouer un grand rôle au tricocéphale dans la pathogénie de la fièvre typhoïde et de l'appendicite, par inoculation des microbes de l'intestin. Il a rencontré le parasite ou

ses œufs dans les selles des typhiques, presque constamment, ou en tout cas en bien plus grande abondance que dans celles des sujets sains. Le fait avait d'ailleurs été noté depuis longtemps, notamment par DAVAINE, mais on ne lui avait pas accordé l'importance qu'il mérite. VIVULDI et TONELLO ont fait sur de très nombreux typhiques des observations analogues à celles de GUIART, et estiment que les porteurs de tricocéphales sont plus exposés que les autres à la fièvre typhoïde.

Fig. 40.
Kyste de trichine dans un muscle.

6° Trichinella spiralis. — La trichine est un ver de petite taille (quelques millimètres) parasite de l'intestin de beaucoup de mammifères, dont le porc et l'homme chez lesquels il cause la redoutable maladie appelée *trichinose*. En mangeant de la viande de porc atteint de trichine ou ladrerie et mal cuite, l'homme introduit dans son intestin les larves enkystées dans le muscle du porc ; les larves donnent les vers adultes mâles et femelles qui s'accouplent dans l'intestin ; les mâles sont expulsés avec les matières fécales, tandis qu'un certain nombre de femelles traversent la paroi intestinale (phase d'irritation et de selles diarrhéiques), se logent dans la paroi, les plaques de Peyer, le mésentère, et donnent des œufs et des embryons qui vont prendre la voie lymphatique puis sanguine pour infecter tout le réseau capillaire et les muscles où l'embryon devient larve puis larve enkystée. Ce passage dans les muscles donne un syndrome très grave : douleurs musculaires, amaigrissement et faiblesse générale, fièvre... en rapport avec le nombre des larves, et aboutissant à la mort.

La même évolution se passe chez le porc qui semble lui-même être infesté par les rats qui s'infestent eux-mêmes en se mangeant entre eux.

7° **Filaires.** — Les filaires sont des vers très longs, filiformes, parasites du sang et des voies lymphatiques.

a. *Filaire de Médine.* — La Filaire de Médine ou Dragonneau infeste le tissu cellulaire de l'homme causant une tumeur inflammatoire ou ale sous-cutanée, ou même un phlegmon d'où l'extraction du parasite est difficile à cause de sa longueur et de sa friabilité (0m,50 à 0m,80 de long sur 1 millimètre de large). Sa vie larvaire se passe dans l'eau où les embryons issus des œufs infestent un petit crustacé, le Cyclope, avec lequel la larve est ingérée probablement par l'homme avec les eaux de boisson.

b. *Filaire du sang.* — La *Filaire Bancrofti* ou *F. sanguinis hominis* est un petit ver (4 à 9 centimètres de long) qui vit à l'état adulte dans le système lymphatique de l'homme, causant : l'*éléphantiasis des Arabes* (portant sur les membres et le scrotum et atteignant des dimensions monstrueuses), des *hydrocèles, ascites et chyleuses*, des *varices et vaisseaux lymphatiques*, la *diarrhée chyleuse*, la *chylurie*. Tous ces troubles sont dus à l'obstruction des lymphatiques par le ver et ses embryons. La femelle pond les œufs qui arrivent rapidement à maturation et les em-

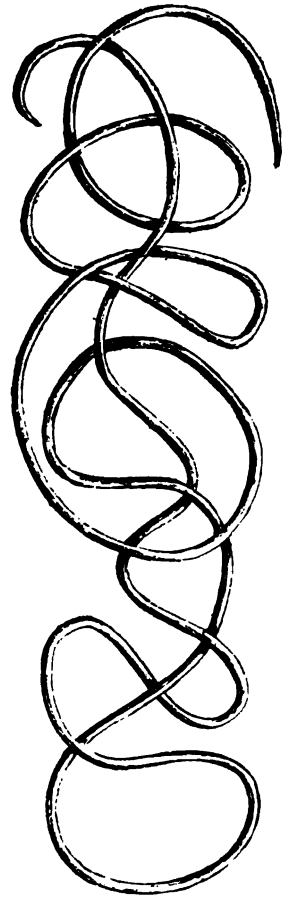


Fig. 41.
Filaire de Médine, grandeur naturelle (d'après NEVEU-LEMAIRE).

bryons émigrent du système lymphatique dans le sang, mais *seulement pendant la nuit* (d'où le nom de *Filaria nocturna* de P. MANSON), c'est-à-dire pendant le sommeil. A ce moment chaque goutte de sang renferme des embryons.

Les moustiques sont l'insecte propagateur de ce parasite (Low :

Fig. 42.
Filaire de Bancroft ou sanguinis adulte.
A, mâle. — B, femelle.

le moustique suce les embryons avec le sang; ceux-ci se transforment en larves, dévorent le moustique et tombent dans l'eau avec lui; c'est en ingérant l'eau et ces larves que l'homme s'infeste. Pour d'autres auteurs le moustique inoculerait directement les larves à l'homme sain. En tout cas le moustique est ici l'hôte intermédiaire de la filaire (larve), et l'homme l'hôte définitif (parasite adulte).

c. *Filaria Loa*. — La Filaria Loa ou F. *diurna*, au contraire de la précédente ne passe dans le sang que pendant le jour : elle vit dans le globe oculaire et sous la conjonctive de l'homme à l'état adulte, et dans le sang à l'état embryonnaire.

D'autres Filaires (F. *Demarquayi*, *Ozzardi*, *Volvulus*, etc. sont des parasites plus rares du tissu conjonctif ou du mésentère.

8° Anguillules. — Petits nématodes (quelques millimètres) vivant dans les eaux et les matières putréfiées.

L'*Anguillule intestinale* (ou *A. de Normand*, ou *Strongyloides intestinalis*) montre ce caractère fort curieux de se présenter sous deux formes, l'une parasitaire, l'autre libre.

La *forme parasitaire* est représentée uniquement par les femelles, vit dans l'intestin où elle se fixe fortement créant de

entérite et peut-être la *Diarrhée de Cochinchine* (NORMAND). Les larves peuvent passer dans le sang par les chylifères. La femelle pond des œufs d'où sortent, dans les matières fécales, les larves.

La *forme non parasitaire*, ou rhabditoïde, est constituée par les individus sexués issus de ces larves, vivant dans les matières fécales, et donnant après accouplement de nouvelles larves qui, ingérées par l'homme avec l'eau, reproduisent la forme parasitaire intestinale.

Les *Gordiens* et *Acanthocéphales* ne sont qu'exceptionnellement parasites de l'homme.

C) — RÔLE PATHOGÈNE DES VERS

Quelques points principaux sont à mettre en évidence au point de vue de la prophylaxie générale.

1° **Mode d'action pathogène.** — La vieille croyance populaire au rôle des vers s'est vue de nos jours transformée et rajeunie. Les parasites sont peut-être même plus dangereux qu'on ne l'a cru. Ils agissent de trois façons principales :

a) *Irritation locale et réflexes.* — Ils irritent la muqueuse intestinale et peuvent ainsi déterminer les troubles nerveux les plus graves, surtout chez les sujets prédisposés.

b) *Toxines.* — Le rôle souvent très pathogène de ces parasites ne tient pas seulement à leur présence ; ils peuvent donner des *toxines* analogues aux toxines microbiennes (liquide des kystes hydatiques, produits de sécrétion du Botriocéphale) et créer en tout cas des *maladies de tout point analogues aux maladies infectieuses ou toxiques :* tumeurs diverses, pseudo-tuberculoses, hématuries, anémies pernicieuses...

c) *Inoculation des germes infectieux.* — C'est surtout M. GUIART qui a soutenu cette théorie depuis 1899 ; elle est admise par LAVERAN, METCHNIKOFF, PERRONCITO et de nombreux étrangers. Ascaris, l'oxyure et le tricocéphale seraient ainsi, comme nous avons vu plus haut, la cause fréquente de la fièvre typhoïde, de l'appendicite, de certaines diarrhées et maladies tropicales.

Ces parasites ulcèrent en effet la muqueuse (même l'ascaris) et ouvrent des portes d'entrée. Le rôle des vers devient ainsi analogue à celui des puces, mouches, moustiques, etc., dans le développement des infections.

Il faut donc traiter plus qu'on ne le fait l'helminthiase intestinale. M. Guiart préconise surtout le menthol.

2° Propagation et prophylaxie. — Ces parasites présentent des formes embryonnaires et larvaires vivant le plus souvent sur un animal intermédiaire (tænias, filaire du sang, douve du foie) ou dans la nature, ce qui rend souvent fort difficile l'étude complète du parasite et la connaissance des causes de l'infection.

Il faut retenir le rôle primordial dans la transmission de ces agents : 1° des animaux (viandes de poisson pour les tænias, chien pour l'échinocoque, moustiques pour la filaire); 2° des eaux où vivent souvent les formes larvaires.

Cela seul indique la prophylaxie concernant les animaux, les viandes, les diptères suceurs et les eaux de boisson.

TABLEAU DIAGNOSTIQUE DES ŒUFS DE PARASITES

ŒUFS A CLAPET Embryons :	Sans stylets			*Douves.*
	Avec 6 stylets			*Botriocéphale.*
ŒUFS SANS CLAPET Embryons :	Avec 6 stylets			*Tœniadés.*
	Sans stylets.	Membrane lisse.	Œuf bombé d'un côté, plat de l'autre	*Oxyure.*
			Division blastomérique variable	*Uncinaire.*
			Embryon généralement variable	*Strongyloïdes.*
		Membrane mamelonnée		*Ascaris, lombricoïdes.*
		Membrane alvéolée		*Ascaris canis*
		Membrane criblée de dépressions		*Eustrongylus*
		Bouchon aux deux pôles		*Tricocéphale*
		Eperon polaire		*Bilharzie.*

3° Nécessité des examens microscopiques diagnostiques. — Les examens de laboratoire sont d'une importance

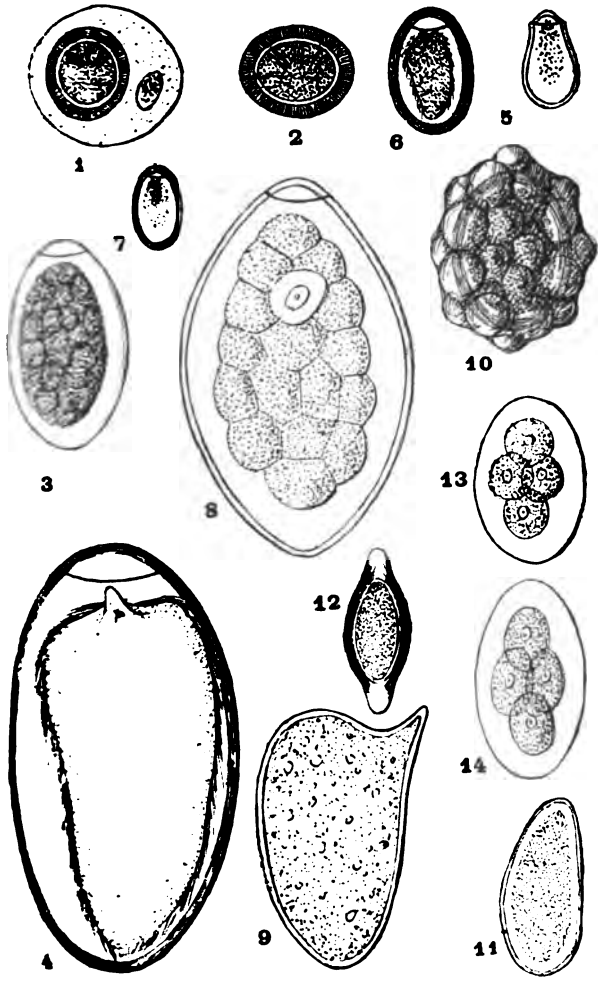


Fig. 43.

[illegible] des principaux Helminthes de l'homme à un grossissement de 400 diamètres (d'après VERDUN).

[illegible]nia solium. — 2, tænia saginata. — 3, botriocephalus latus. — 4, douve du [illegible], opistorchis sinensis. — 6, dicrocœlium lanceatum. — Heterophyes hete[illegible] — 8, fasciolopsis Buski. — 9, schistosomum hæmatobium. — 10, ascaris [illegible]ides. — 11, oxyuris vermicularis. — 12, tricocephalus trichiurus. — [illegible]ostoma duodenale. — 14, ankylostoma americana.

capitale pour déterminer l'étiologie des maladies les plus diverses, examens du sang et surtout des *matières fécales* pour déceler les parasites, leurs larves ou surtout leurs œufs.

La figure 43 et le tableau ci-joints montrent les caractères des œufs des principaux vers parasites.

§ 3. — Arthropodes

Parmi les arthropodes (animaux à symétrie bilatérale, dont le corps est composé de segments hétéronomes, et pourvus d'un squelette externe, chitineux) les seules classes renfermant des espèces pathogènes sont les Myriapodes, les Arachnides et les Insectes.

Nous ne nous étendrons pas sur ce sujet trop spécial, rappelant seulement : 1° le rôle pathogène des *acariens* dans certaines dermatoses (acare de la gale) ; 2° le rôle souvent fort important des parasites suceurs (diptères, surtout mouches, moustiques, puces et punaises, etc.), dans la transmission des maladies (voir p. 284) ; 3° les intoxications venimeuses produites par les insectes (diptères, abeilles, frelons, arachnides, scorpions, etc...) à rapprocher de celles encore bien plus graves produites chez l'homme par les vertébrés venimeux (poissons et serpents) ; cette question spéciale est traitée avec les venins, p. 204.

Mais au point de vue de la pathologie générale, on doit rapprocher dans une même vue d'ensemble tous les agents pathogènes animés, végétaux ou animaux, depuis les bactéries et les protozoaires jusqu'aux serpents, car ils agissent presque tous dans leurs agressions contre l'homme par la *production de poisons ;* et pour prendre les deux bouts de l'échelle il n'y a pas de différence essentielle entre les poisons des microbes (toxines) et ceux des serpents (venins). Les venins, les toxines microbiennes et les toxines végétales (ricine, abrine...) ont des propriétés fort analogues, et peuvent déterminer l'immunité par un mécanisme identique ; en somme la cellule vivante semble produire des poisons de même ordre, qu'elle constitue à elle seule tout l'être pathogène (microbes, protozoaires) ou qu'elle fasse

.isse partie d'un végétal ou d'un animal pluricellulaire et plus ·mpliqué (glandes à venin).

ARTICLE II

AGENTS MORBIDES VÉGÉTAUX

(SAUF LES BACTÉRIES)

Les végétaux parasites de l'homme rentrent tous dans un seul ·s quatre grands embranchements du règne végétal, les *Thal-·hytes*. Ceux-ci se divisent en deux grandes classes : 1° les *Algues*, ·mprenant les *Bactériacées ;* 2° les *Champignons*. Nous nous oc-·pèrons des *bactéries* au chapitre suivant.

Les champignons renferment donc tous les végétaux patho-·nes autres que les bactéries. Ce sont des thallophytes dépour-·is de chlorophylle, ce qui les rend incapables de décomposer à · lumière l'acide carbonique de l'air en oxygène qui devient ·bre et en carbone qu'ils assimilent pour se nourrir. Aussi · ivent-ils vivre sur les matières organiques (mortes ou vivantes) ·ur leur emprunter le carbone qu'ils ne peuvent prendre dans ·tmosphère.

Les champignons *saprophytes* vivent sur les matières orga-·iques en décomposition ; les *parasites* et pathogènes se déve-·pent aux dépens d'un organisme vivant.

D'une façon générale, les *mycoses* sont les maladies causées · les champignons (de μύκης, champignon).

Les champignons se reproduisent par *spores* (reproduction ·sexuée) ou par œufs ou zygospores (reproduction sexuée). Ces ·rmes complexes de reproduction n'existent pas dans la vie · rasitaire, et les diverses espèces arrivent à une uniformité ·rphologique dans les lésions qui rend leur diagnostic fort ·ficile. Leur aspect est souvent tout à fait différent en cultures, · l'état saprophyte et à l'état parasitaire. D'où les difficultés tres grandes pour le diagnostic dans les lésions et pour la clas-·ication. Tel champignon (celui du muguet) s'est appelé tour · tour : oïdium, saccharomyces, endomyces ; tel autre a été ·assé d'abord parmi les tricophytons puis parmi les aspergil-

lées. Un grand nombre ne sont pas encore classés définitivement, car on n'a pu observer des formes certaines de reproduction. Tels les hyphomycètes et la plupart des parasites des dermatomycoses.

Parmi les cinq ordres de la grande classe des champignons, trois seulement renferment des espèces pathogènes pour l'homme : les *phycomycètes*, les *ascomycètes* et les *hyphomycètes*. Un groupement artificiel et temporaire est constitué par les agents des *dermatomycoses*.

§ 1. — Oomycètes

Dans les *Oomycètes* on trouve la famille des *Mucorinées* renfermant diverses espèces parasitaires.

Le *Mucor corymbiber* a été trouvé à l'autopsie d'un sujet mort de mycose généralisée (Paltauf). Hückel, Graham l'ont retrouvé dans le conduit auditif ; Podack dans la plèvre.

Le *Rhizomucor parasiticus* a été vu par Lucet et Constantin dans les crachats d'une affection pulmonaire simulant la tuberculose. Fürbringer a observé une pneumomycose à mucorinées.

Barthelat a bien étudié les *mycoses mucoréennes*. L'infection mycosique diffère de l'infection bactérienne en ceci que le champignon parasite ne peut se reproduire dans l'organisme et que son développement est proportionnel au nombre de spores ensemencées ; alors que l'infection bactérienne est caractérisée par la multiplication indéfinie des éléments infectieux.

§ 2. — Ascomycètes

L'ordre des Ascomycètes comprend plusieurs familles renfermant des espèces parasitaires : les saccharomycètes, les gymnoascées et les périsporiacées.

1° Saccharomycètes. — On y comprend les genres Saccharomyces (levures), Endomyces et Cryptococcus. On désigne souvent ces champignons sous le nom de Blastomycètes (Levures et formes voisines).

a. *Saccharomyces.* — Les Saccharomyces ou Levures se reproduisent par bourgeonnement et ont la propriété de faire *fermenter* les matières organiques; la levure de bière en est le type.

Les principales espèces pathogènes (voir le tableau) : anginæ, tumefaciens, granulatus, ellipsoïdes, Blanchardi,... trouvées dans les angines, des abcès, des tumeurs sont fort intéressantes car elles montrent la multiplicité des formes pathogènes et des lésions produites, mais ce sont des raretés.

b. *Endomyces* (*muguet*). — Le genre *Endomyces* ne comprend qu'une seule espèce pathogène.

L'*Endomyces albicans* (encore appelé oïdium ou saccharomyces albicans) est l'agent pathogène du muguet.

C'est une levure se présentant dans les exsudats crémeux pathologiques ou dans les cultures sous forme de cellules arrondies valaires et de mycélium. Ses caractères de cultures ont été bien étudiés par Audry, par Linossier et G. Roux à Lyon.

Les spores répandues dans l'air se fixent sur les muqueuses et produisent l'enduit caractéristique surtout chez les enfants dyspepsiques et les vieillards ; le muguet s'observe aussi dans l'œsophage, sur l'anus, aux grandes lèvres.

Grawitz, Klemperer, Roux, Linossier, Charrin et Ostrowsky ont produit des mycoses expérimentales graves chez les animaux en injectant des cultures pures dans la chambre antérieure et dans les veines. Introduit sous la peau, il est pyogène et donne un foyer purulent (Charrin, Ostrowsky). Dans le poumon il peut produire une sorte de phtisie mucosique (Artault).

Le rôle pathogène des levures deviendra probablement plus étendu qu'on ne croit. Il se rapproche de celui des bactéries. Charrin et Ostrowsky ont isolé des toxines solubles des cultures de muguet ; Roger a vu que cette toxicité est en rapport avec la virulence des cultures ; cette virulence est variable. Il se produit chez les animaux inoculés des antitoxines (Concetti) et des agglutinines (Roger).

c. *Cryptococcus.* — Le genre *Cryptococcus*, ainsi nommé parce que le mode de reproduction de ces champignons est inconnu, est provisoire. Il renferme quelques espèces pathogènes : *C. degenerans* (Roncali, diverses tumeurs de l'homme) ; *C. dermatidis*

(GILCHRIST et STOKES, dermatoses, pseudo-lupus) ; *C. hominis* (BRUCE, abcès multiples) ; *C. linguæ pilosæ* (LUCET, langue noire pileuse).

CHAMPIGNONS PATHOGÈNES

ORDRE		ESPÈCES PATHOGÈNES	LÉSIONS PRODUITES.
Oomycètes	MUCORINÉES	Mucor corymbifer.	Mycose généralisée. Otomycose. Pleurésie.
		Rhizomucor parasiticus.	Pseudo-tuberculose.
Ascomycètes.	SACCHAROMYCÈTES. Genre *Saccharomyces.*	S. anginæ.	Angine (ACHALME et TROISIER, 1901).
		S. tumefaciens.	Abcès (CURTIS).
		S. granulatus.	Tumeur du maxillaire (VEILLEMIN et LEGRAIN).
		S. ellipsoïdus.	Otite moyenne (MAGGIORA et GRADENIGO).
		S. Blanchardi.	Mycose péritonéale (BLANCHARD, SWARTZ, BINOT, 1903).
	Genre *Endomyces.*	Endomyces albicans.	Muguet (ROBIN, 1853).
	Genre *Cryptococcus.*	Cryptococcus degenerans.	Diverses tumeurs de l'homme (RONCALI, 1896).
		C. dermatidis.	Dermatoses (GILCHRIST et STOKES, 1898).
		C. hominis.	Infection purulente avec abcès multiples (BRUCE, 1894).
		C. linguæ pilosæ.	Langue noire pileuse (LUCET, 1901).
	PÉRISPORIACÉES. *Aspergillées.*	Aspergillus fumigatus.	Aspergillose pulmonaire.
		A. nidulans.	Otomycose.
		A. niger.	Otomycose.
		A. concentricus.	Teigne imbriquée de P. MANSON.
		A. pictor.	Pinta du Pérou.
	Gymnoascées.	Tricophytons. Microsporum. Achorions.	Teignes.
Hyphomycètes ou *Mucedinées* ou *Fungi imperfecti.*	STREPTOTHRICÉES ou NOCARDIA. ou DISCOMYCES.	Streptothrix bovis.	Actinomycose du bœuf et de l'homme.
		S. maduræ.	Pied de Madura.
		S. asteroïdes.	Méningites et abcès du cerveau.

2° Périsporiacées. — Elle renferme les *Aspergillacées* dont plusieurs espèces sont parasitaires et pathogènes pour l'homme, et les *Gymnoascées* où l'on comprend actuellement les champi-

moins des teignes. Nous étudierons plus loin ces derniers dans un paragraphe spécial.

a. *Aspergillus fumigatus.* — L'aspergillus fumigatus est l'agent morbide de *l'Aspergillose pulmonaire* ou pseudo-tuberculose aspergillaire des gaveurs de pigeons. Les spores de ces champignons vivent sur les graines que le gaveur s'introduit dans la bouche pour les injecter dans le bec du pigeon.

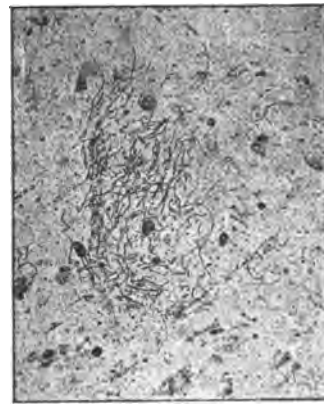


Fig. 44.
Mycelium aspergillaire dans les crachats d'un peigneur de cheveux (d'après Rénon).

Ces spores pénètrent dans les voies aériennes de l'homme et causent dans le poumon des lésions fort graves, ressemblant à la tuberculose, où on retrouve (poumons et crachats) le mycélium et des spores (Dieulafoy, Chantemesse et Widal, Rénon).

b. *Dermatoses aspergillaires.* — Deux dermatoses des pays chauds que l'on croyait causées par des tricophytons, sont dues à des aspergillus : la *teigne imbriquée* de P. Manson, ou Tokelau que l'on rencontre surtout aux Philippines, causée par l'*Aspergillus concentricus* (R. Blanchard) ; et le *Pinta*, du Pérou, maladie de la peau caractérisée par des plaques squameuses polychromes, causée par l'*Aspergillus pictor* (R. Blanchard).

On voit quelle variété de lésions, depuis la pseudo-tuberculose pulmonaire de nos pays, jusqu'aux teignes spéciales des pays chauds peuvent causer les Aspergillus.

§ 3. — Hyphomycètes

Les hyphomycètes appelés encore *Mucédinées* ou *Fungi imperfecti* (c.-à-d. champignons imparfaits) sont les champignons dont

on ne connaît pas les formes parfaites de reproduction. Ce sont probablement des formes de souffrance de champignons plus élevés; on arrivera à les répartir, lorsqu'ils seront mieux connus, dans les ordres mieux définis. La plupart, tels qu'on les observe dans les lésions ne sont que des formes imparfaites de champignons plus élevés. Ceci montre toute la difficulté de ces études, et prouve comment les végétaux parasites peuvent modifier leur aspect et leurs conditions d'existence pour devenir pathogènes. Un exemple des plus frappants est celui-ci : le bacille de Koch considéré pendant longtemps comme une bactériacée n'est probablement que la forme pathogène de souffrance d'un champignon plus élevé, et doit être rangé vraisemblablement parmi les streptothrix. Etant données toutes les incertitudes des classifications actuelles, nous étudierons surtout ici les Streptothricées (ou Nocardia ou Discomyces). L'importance du genre *Streptothrix* (Cohn) ou *Nocardia* (Trevisan) ou *Discomyces* est très grande en pathologie ; on y trouve les agents de l'actinomycose, du farcin du bœuf, du pied de Madura ; on devrait y ranger le bacille de Koch qui est plutôt un streptothrix qu'une bactérie. La pléiomorphie des streptothrix est telle en effet qu'ils peuvent se présenter en cultures soit sous formes de spores en chaînettes analogues à des streptocoques soit en petits filaments comme les bacilles de la tuberculose homogene ou du type aviaire.

1° Actinomycose. — L'actinomycose cause chez le bœuf des tumeurs dures, sarcomateuses, aboutissant à la fonte purulente (os du maxillaire et langue).

Chez l'homme elle a été remarquablement étudiée à Lyon par M. Poncet et ses élèves, Dor, Bérard ; elle se présente sous forme de lésions locales osseuses ou cutanées, ou d'une maladie générale, frappant les divers organes et ressemblant souvent à la tuberculose.

L'agent pathogène provient des épis ou des tiges de graminées ; c'est l'*actinomyces bovis* ou nocardia bovis ; il se présente dans le pus des lésions sous forme de *grains jaunes* contenant au centre un feutrage mycélien d'où partent des rayons divergents renflés en massues à la périphérie.

Les cultures s'obtiennent sur les grains d'avoine ou sur les

milieux usuels de bactériologie où elles ressemblent beaucoup aux cultures de tuberculose.

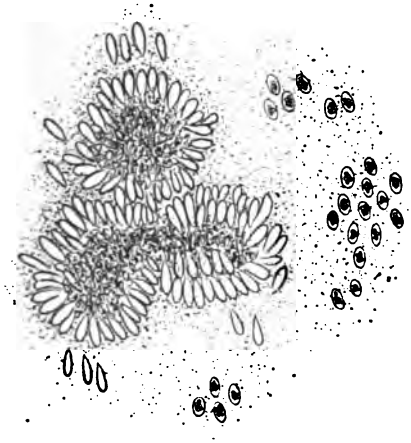


Fig. 45.
Grain jaune d'actinomycose étalé.
On voit au centre les filaments mycéliens, autour d'eux les massues, et à la périphérie des globules de pus.

2° **Pied de Madura.** — C'est une affection de la peau spéciale aux Indes, est due au *streptothrix Maduræ*.

3° **Farcin du bœuf.** — Il est dû également à un streptothrix spécial à cet animal qui cause des adénites et lymphangites superficielles et enfin des lésions tardives des viscères (ne pas confondre avec le farcin ou morve chronique de l'homme et des chevaux due au bacille de Schütz-Löffler).

Divers autres streptothrix (d'Eppinger, de Forster, d'Hofmann, de Riviere) ont été regardés comme la cause de suppurations diverses.

§ 4. — Champignons des dermatomycoses

Nous classons sous cette étiquette, avec Blanchard, un grand nombre de champignons dont la place dans les classifications

n'est pas assez établie, et qui ont le caractère pathogène commun de causer des maladies superficielles de la peau. Les principales dermatoses causées par des champignons sont les tricophyties, la teigne tondante, les favus, le pityriasis versicolor et l'érythrasma. Elles sont dues aux parasites suivants.

1° Tricophytons. — Les tricophytons, découverts par GRUBY, décrits par MALMSTEN et bien étudiés par SABOURAUD, peuvent causer : 1° la *teigne tondante du cuir chevelu ;* 2° le *sycosis parasitaire de la barbe ;* 3° l'*herpès circiné parasitaire des régions glabres ;* 4° l'*onychomycose parasitaire.*

Toutes ces lésions constituent les tricophyties. GRUBY, MALMSTEN n'admettaient qu'un seul tricophyton (tricophyton tonsurans de MALMSTEN) ; les recherches de SABOURAUD ont démontré la *pluralité des tricophytons.*

On distingue surtout le type *endothrix* et *ectothrix.*

A. TRICOPHYTON ENDOTHRIX. — Il se développe à l'intérieur du cheveu qui est cassé très court et sans gaine, sous forme de filaments sporulés à spores de 5 à 6 μ de diamètre.

B. TRICOPHYTON ECTOTHRIX. — Il est au contraire situé à l'extérieur du cheveu ; il forme autour du cheveu, cassé et légèrement replié, une collerette où on distingue au microscope de grosses spores (15 à 18 μ) en masse compacte dans la gaine épidermique. Le type endothrix atteint presque uniquement les cheveux ; le type ectothrix atteint les cheveux, la barbe (sycosis), les ongles ; il est fréquemment pyogène.

a. *Culture.* — Les cultures de tricophyton sont faciles sur tous les milieux usuels. Sur le milieu d'épreuve de SABOURAUD, l'endothrix donne un tapis poudreux uniforme, blanc ou coloré, avec mamelon central souvent déprimé en cratère.

L'ectothrix y montre une culture étoilée à grandes branches séparées, blanches, comme saupoudrées de plâtre.

La constitution du milieu (lactose, maltose, madnite, etc.), la température (P. COURMONT) ont une influence sur la forme et

la coloration des cultures qui peuvent être blanches, jaunes, rouges, violettes, etc...

Elles sont inoculables à l'homme et aux animaux ; l'acidité normale de la sueur humaine est un obstacle à l'inoculation, surtout pour l'endothrix.

b *Origine*. — Les ectothrix sont sûrement d'origine animale (cheval, chat). Tous ont probablement une existence saprophytique dans la nature (SABOURAUD).

On distingue plusieurs formes de tricophytons soit parmi les endothrix soit parmi les ectothrix.

Les teignes tricophytiques sont très répandues à la surface du globe. Nous avons trouvé un tricophyton endothrix nouveau chez un negre sénégalien. La *teigne imbriquée* de P. Manson, ou *tokelau* qui existe aux îles Philippines, Tokelau et Tonga, à Madagascar a été attribuée au *tricophyton concentricum* (ectothrix) et la *pinta*, dermatose caractérisée par des plaques multicolores squameuses au *tricophyton pictor*.

2 **Microsporum**. — On en connaît plusieurs espèces pathogènes dont le plus important est le Microsporum Audouini.

a *Microsporum Audouini*. — Il cause une teigne spéciale aux enfants, très répandue, la *tondante rebelle ou de Grüby* : c'est en effet GRUBY qui l'a découvert. Il diffère complètement des tricophytons, et ne s'attaque qu'aux cheveux. Les poils atteints sont minces, décolorés, revêtus d'une gaine blanchâtre : celle-ci est constituée par de petites spores de 3 μ environ agglomérées sans ordre à l'extérieur et jamais à l'intérieur du cheveu.

Les cultures sont caractéristiques sur milieu d'épreuve : touffes à mycelium radié pénétrant à l'intérieur de la gélose et donnant à l'extérieur un duvet blanc très fin.

Ces cultures sont inoculables à l'animal quoique difficilement (DUBREUILH).

Ce parasite est très répandu à la surface du globe : nous avons trouvé chez de jeunes nègres sénégaliens.

b *Microsporum furfur* (EICHSTEDT). — C'est le parasite du *pityriasis versicolor*, affection bénigne de la peau. On le trouve

dans les squames à l'état de spores discoïdes à noyau volumineux entouré d'un protoplasma granuleux et d'une enveloppe, et de mycelium courts peu flexueux et souvent contournés en V ou ramifiés.

c. *Microsporum minutissimum* (BURCHARDT). — Il cause l'*érythrasma*. On le voit dans les squames sous forme d'un mycelium et de spores beaucoup plus petits que le précédent.

d. *Microsporum anomœon* (VIDAL). — On le rencontre dans le pytiriasis circiné et marginé sous forme de cellules arrondies irrégulières de 1 à 3 μ, sans mycelium.

Ces trois derniers microsporum n'ont pas été cultivés.

3° Champignons du favus. — Le favus, affection commune à l'homme et aux animaux, est caractérisé par des croûtes jaunes sèches, déprimées en godet, siégeant soit dans les cheveux, soit sur la peau, soit au niveau des ongles. Le parasite pathogène est l'*Achorion de Schœnlein*, bien étudié par GRUBY, REMACK, BODIN... Dans le poil favique on voit une infiltration de filaments mycéliens de différents diamètres, sinueux et se divisant fréquemment en filaments secondaires (tarse favique).

L'aspect du poil diffère beaucoup de celui des autres teignes par la rareté des spores et l'aspect du mycélium.

Les cultures ne se développent pas en milieu acide ; poussent bien sur milieux peptonés et glycérinés à + 33° sous forme de godets jaune brun déprimés au centre ou de circonvolutions cérébrales.

La pluralité des achorions a été soutenue par NEEBE et UNNA, et surtout par BODIN.

Il y aurait : 1° plusieurs achorions du favus humain ; 2° des achorions spéciaux de la souris, du chien et de la poule. J. COURMONT et DÉSIR DE FORTUNET ont décrit dans un cas humain l'Achorion Arloingi.

En tout cas les especes pathogènes pour les animaux peuvent se transmettre à l'homme. L'école de l'antiquaille, à Lyon, a depuis longtemps démontré qu'une certaine forme de teigne faveuse nous est transmise par les souris. Comme pour toutes les

signes la contagion d'enfant à enfant, spécialement dans les asiles, les écoles, est la plus fréquente.

ARTICLE III

BACTÉRIES

Nous nous contenterons de donner sur ce vaste sujet les notions indispensables au médecin pour comprendre le rôle des bactéries dans les maladies. Nous ne parlerons pas de chaque espèce pathogène en particulier, renvoyant pour leur étude aux traités spéciaux, mais résumerons ce qui concerne la morphologie et la biologie de ces parasites.

§ 1. — Morphologie

1° Place des bactéries parmi les êtres vivants. — Les bactéries ne sont pas des animaux, mais des *plantes*. Nœgeli les assimilait aux champignons à cause de leur manque de chloro-

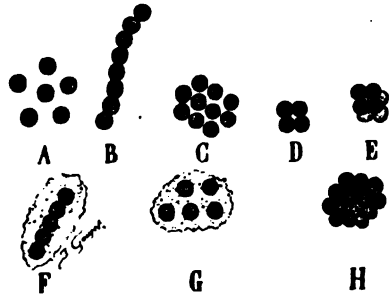


Fig. 46.
Schémas des principales formes de cocci.
A, cocci. — B, streptocoque. — C, staphylocoque. — D, tétragène. E, sarcine. — F, leuconostoc. — G, ascocoque. — H, zooglée.

phylle et de leur nutrition qui se fait, comme pour tous les végétaux sans chlorophylle, à l'aide de substances organiques précé-

demment élaborées et contenant du carbone combiné. A l'heure actuelle on les classe dans les *algues* à côté du groupe inférieur des *cyanophycées*, les deux groupes bactéries et cyanophycées formant un seul ordre.

2° Formes et dimensions. — Les trois formes principales sont les suivantes : 1° *arrondie* ; 2° *bacillaire* ; 3° *spiralée*.

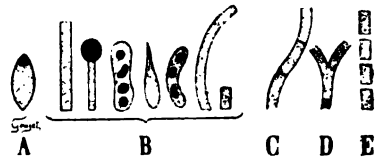


Fig. 47.
Schémas des principales formes bacillaires.

a. *Forme arrondie.* — Ce sont les *Coccus* : *microcoques* (isolés) *streptocoques* (en chaînettes), *staphylocoques* (en grappe), *sarcines*

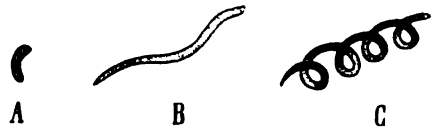


Fig. 48.
Schéma des principales formes de spirilles.
A, vibrion. — B, spirille. — C, spirochète.

(cellules en tétrades), *leuconostoc* (cellules en chapelet dans une gangue gélatineuse), *ascocoques* (éléments sans ordre dans une gangue gélatineuse)...

b. *Forme de bâtonnets.* — Ceux-ci sont soit cylindriques (bacilles), soit incurvés en virgule (vibrions).

c. *Forme spiralée.* — Les diverses variétés de cette forme sont : les *spirilles* (longs et contournés en spirales peu serrées), les *spirochètes*[1] (tours de spirales très nombreux et très serrés).

[1] Il ne faut pas confondre les bactéries spirochètes avec les spirochètes protozoaires ; voir page 227 pour ces derniers.

Les *zooglées* sont des amas de bactéries retenues par une gelée plus ou moins épaisse.

Il n'y a pas de bactéries ramifiées. Les fausses ramifications du *Cladothrix dichotoma* sont dues à la soudure d'éléments simples par une gangue gélatineuse.

Au contraire les *Streptothrix* et *Actinomyces* sont ramifiés ; on les a séparés des bactéries pour les ranger parmi les champignons inférieurs dont ils ont aussi d'autres caractères (SAUVAGEAU et RADAIS).

D'ailleurs la classification de telle ou telle bactérie est souvent sujette à revision lorsqu'on la connait mieux.

Ainsi les bacillesde la tuberculose et de la diphtérie sont probablement à séparer des bactéries et à rapprocher des streptothrix.

d. *Dimensions.* — Elles se mesurent par millièmes de millimètres (μ) et sont très variables selon les bactéries et aussi suivant les milieux de culture pour chaque microbe. La plupart des cocci ont 0 μ,5 à 2 μ de diamètre ; les bacilles sont de grosseur fort variable, les uns fort minces (0μ,3 à 0μ,5) les autres géants en comparaison (1μ,5 à 2 μ, de large pour le b. du charbon : le vibrion septique (agent de la gangrène gazeuse) peut avoir 10 et même 40 μ, de longueur sur 1 μ, de large, tandis que le bacille du choléra des poules n'a que 0μ,2 de diamètre sur 0μ,9 de long.

e. *Bacteries invisibles.* — Les perfectionnements du microscope ont permis de déceler les microbes jusqu'à 0 μ,1 ; mais il y a des microbes encore plus petits que l'on ne peut voir à l'heure actuelle bien qu'on soit certain de leur existence. Les expériences de LOFFLER et FROSCH (fièvre aphteuse), RED, CARROLLE, AGRAMONTE (fièvre jaune), NOCARD et ROUX (peripneumonie bovine), etc., ont montré que les virus de ces maladies sont contenus dans des liquides de filtration qui ont passé à travers des filtres de porcelaine très serrés capables de retenir des corpuscules extrêmement petits. Cependant ces agents infectieux n'ont pu être vus au microscope d'une façon certaine. Les progrès de la bacteriologie sont donc liés a ceux de la physique et au perfectionnement du microscope comme ceux de l'astronomie au perfectionnement des télescopes.

3° Polymorphisme et variations des bactéries. — Il ne faut pas attacher trop d'importance à ces caractères et aux classifications. La *variabilité* est un des caractères fondamentaux des bactéries. Sans aller si loin que Nœgeli qui pensait que toutes les formes bactériennes dérivent d'une seule et même espèce, il faut savoir que la forme d'une espèce déterminée peut

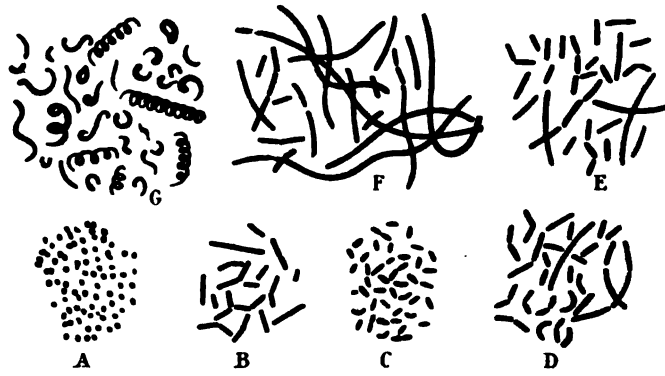


Fig. 49.

Modifications morphologiques du bacille pyocyanique obtenues par addition à la culture d'antiseptiques divers (d'après Charrin et Guignard).

A, culture en bouillon normal. — B, culture de 48 heures en bouillon additionné de 8 p. 1000 d'acide borique. — D, culture de 24 heures en bouillon additionné de bichromate de potasse (0 gr. 15 p. 1000). — E, culture de 24 heures en bouillon additionné d'acide thymique (0.50 p. 1000). — F, culture de 24 heures en bouillon additionné d'alcool (40 p. 1000). — G, culture de 8 jours en bouillon additionné de 8 p. 1000 d'acide borique.

varier dans des proportions étonnantes surtout par les modifications du milieu nutritif et des conditions de développement. Arloing et Chantre ont montré que le streptocoque peut se présenter en grains très allongés et même sous forme de bacilles. La figure 49 montre les variétés infinies de formes obtenues par Guignard et Charrin en cultivant le bacille pyocyanique dans des conditions variées. L'addition aux cultures de quelques sels, l'acidité ou l'alcalinité du milieu suffisent à modifier profondément ces formes. Ces variations s'observent spontanément et

sans procédé spécial : le bacille du charbon est court dans le sang des infectés, long et filamenteux dans les cultures; le bacille d'Eberth est court et trapu sur milieu solide (gélose), et long et filamenteux en bouillon. PÉJU et RAJAT ont montré récemment que beaucoup de bacilles prennent des formes d'une longueur inusitée par l'addition au bouillon de culture d'une certaine quantité d'iodure de potassium ou de sodium.

Il n'est presque pas de caractère qu'on ne puisse modifier dans une bactérie. La virulence, le pouvoir chromogène, zymogène, etc., peuvent apparaître, disparaître, évoluer selon des conditions souvent inappréciables (voir pour les variations de virulence p. 304). Enfin des propriétés paraissant essentielles à certaines bactéries telles que la structure, la colorabilité, les conditions de développement peuvent être modifiées du tout au tout.

Un des exemples les plus impressionnant est celui du bacille de la tuberculose.

Cet agent, rangé parmi les bactéries, semblait avoir les caractères les plus spécifiques possibles : forme et colorabilité spéciale (acido-résistance); immobilité; pouvoir pathogène spécifique (tuberculogène); condition très étroites de cultures (à haute température et seulement à la surface des milieux spéciaux). Tout cela est changé aujourd'hui surtout depuis les travaux d'ARLOING; LABRAN, ARLOING ont pu le cultiver en cultures homogènes, à l'intérieur même du *bouillon ordinaire*. Là le bacille devient *mobile et agglutinable*, il perd son enveloppe grasse et ses caractères d'acido-résistance et sa virulence; il peut végéter à + 25° ressemble en somme beaucoup à d'autres bacilles acido-résistants, saprophytes banals de la nature dont il dérive peut-être (PAUL COURMONT et POTET).

Cette extrême variabilité et ce polymorphisme des bactéries ne doit pas nous rendre sceptiques sur la spécificité et le rôle des bactéries pathogènes; cela montre seulement qu'à ces degrés inférieurs de l'échelle des êtres vivants, où les générations se multiplient avec une rapidité extraordinaire dans le temps et dans l'espace, les modifications sont plus faciles ou du moins plus facilement constatables par l'observateur. Les microbes vivent des siècles en quelques heures.

Cela doit surtout rendre prudent le bactériologiste dans l'appréciation de la valeur accordée à certains caractères considérés souvent à tort comme essentiels ou spécifiques, et plus prudent encore le pathologiste dans les applications de la bactériologie à la médecine. Le temps n'est plus où l'on croyait qu'avec un microscope et un ballon de bouillon tout observateur teinté de bactériologie pourrait déterminer l'essence des maladies. La

Fig. 50.
Pneumocoques avec capsules.

bactériologie est une science difficile et compliquée, car elle s'occupe des êtres placés aux limites extrêmes de la vie; et ses applications à la pathologie sont encore plus délicates et constituent une des branches les plus importantes de la *pathologie expérimentale et générale*.

4° Classification des bactéries. — On ne peut pas se baser sur le mode de reproduction des bactéries. On a proposé une classification en bactéries pathogènes (nuisibles pour l'homme et les animaux), zymogènes (douées de propriétés fermentatives

et saprophytes (n'ayant ni l'une ni l'autre de ces propriétés et vivant sur des matières inertes de la nature). Mais les bactéries pathogènes sont toutes zymogènes et proviennent probablement toutes des saprophytes devenus virulents. On doit donc se contenter d'une classification analogue à celle de Cohn (1872) et basée sur les caractères morphologiques et quelques particularités physiologiques.

La classification botanique est d'ailleurs de peu d'importance pour le pathologiste.

5° Structure. — Les bactéries sont des êtres unicellulaires très petits avec une membrane, parfois des cils, et un contenu cellulaire.

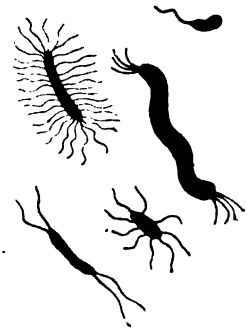


Fig. 51.
Principaux types de microbes ciliés.
(J. Courmont.)

a. *Contenu cellulaire.* — Bütchli distingue une couche pariétale mince représentant le *cytoplasme* et un corps central fixant énergiquement les colorants des noyaux et qui serait de nature nucléaire.

b. *Membrane.* — Celle-ci est plus ou moins épaisse et marque le contour de la bactérie. Elle n'est souvent que la couche externe d'une enveloppe gélatineuse laquelle serait formée d'une matière donnant les réactions de la cellulose et pour certaines bactéries les réactions des albuminoïdes (mycoprotéine de Nencki). Cette enveloppe gélatineuse se voit, soit en clair, soit colorée, selon les méthodes de coloration employées ; elle distingue spécialement certains microbes (pneumocoque, pneumo-bacille). Certains microbes, pathogènes ou non, ont une sorte de cuirasse formée d'une substance grasse qui leur donne des réactions colorantes spéciales (acido-résistance du bacille de Koch, du bacille de la lèpre...) et des propriétés pathogenes particulières.

c. *Cils.* — Ce sont des organes locomoteurs découverts par Koch, de nombre et longueur fort variables selon les espèces, tantôt

simples tantôt disséminés sur tout le corps du microbe. On a exagéré l'importance de leur nombre dans la classification des bactéries.

§ 2. — Biologie

1° Reproduction. — La reproduction se fait avec une rapidité étonnante : un seul bacille peut, dans certaines conditions, donner 4 000 000 de nouveaux bacilles en douze heures. Elle se fait de deux façons.

a. *Multiplication.* — Celle-ci se produit avec une rapidité extraordinaire et se fait par *bipartition*, le plus souvent dans un

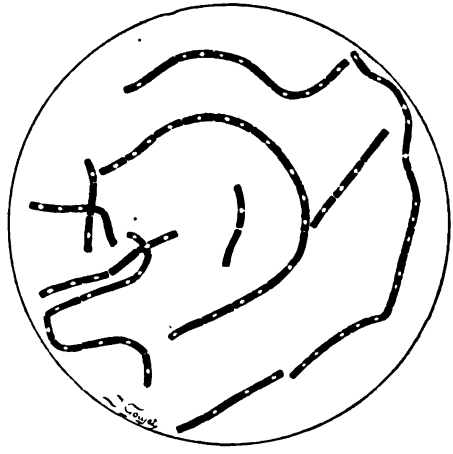


Fig. 52.
Bacilles du charbon, avec spores (culture en bouillon).

seul sens, mais parfois dans deux ou trois directions de l'espace.

b. *Spores.* — Ce sont des cellules qui séparées de la plante-mère peuvent germer et reproduire l'élément originaire. Elles ont été découvertes en 1870 par Pasteur, corpuscules germes de

Flacherie des vers à soie). La reproduction sporulée se fait, soit, le plus souvent par formation des spores à l'intérieur de la bactérie (formation endosporée), soit par transformation de la bactérie elle-même en spores (formation arthrosporée).

Les spores se développent surtout quand le milieu nutritif est devenu impropre à la croissance, ou bien dans certaines circonstances spéciales. Le bacille du charbon ne fait pas de spores dans le sang des animaux vivants, et en produit en culture dans le bouillon.

Les spores sont naturellement arrondies, brillantes et réfringentes ; on ne peut les colorer que par des procédés spéciaux. Elles ont une membrane d'enveloppe spéciale distincte de celle de la bactérie mere.

Leur importance au point de vue pathogene vient de leur *grande résistance* aux agents de destruction (elles ne sont détruites qu'à des températures très élevées) ; c'est ce qui explique la conservation indéfinie de la virulence de certains produits (tétanos, charbon), alors que les microbes proprement dits ont disparu. Quand la spore trouve un milieu favorable, elle germe et reproduit l'élément microbien.

2° Nutrition. — On l'étudie dans les milieux artificiels employés depuis Pasteur à la culture des microbes.

Certaines bactéries peuvent peut-être, comme les plantes vertes, faire directement la synthèse des hydrates de carbone en décomposant l'acide carbonique à la lumière solaire ; ces microbes sulfificateurs de Winogradsky peuvent vivre dans un milieu exclusivement minéral ; mais la plupart ne se nourrissent que d'aliments tout préparés, à molécule de carbone combinée.

Certaines espèces sont très difficiles comme nourriture, surtout les pathogènes, exigeant des milieux complexes, souvent d'origine directement animale, du sang, du sérum, du liquide ascite... etc (gonocoques par ex.) Quelques-unes n'ont pu être cultivées *in vitro* faute de milieux propices. D'autres au contraire (les saprophytes surtout) se contentent de peu ; le micrococcus aquatilis se multiplie dans l'eau distillée.

Certains microbes montrent une affinité élective vraiment

étonnante pour certaines substances. Par exemple, la mannite et la dulcite sont deux sucres isomères ; le pneumocoque fait fermenter la mannite et non la dulcite.

La réaction du milieu nutritif doit être neutre ou peu alcaline ; mais certains microbes végètent dans les milieux acides (bacille du vinaigre), d'autres dans des milieux très alcalins (micrococcus ureæ) ; beaucoup en se multipliant changent la réaction du milieu de culture (pneumocoque, bacille de Koch).

D'ailleurs, si beaucoup de microbes périssent en dehors de certaines conditions étroites de milieu, d'autres peuvent s'adapter à des milieux et des conditions bien différents de ceux qui leur sont habituels. C'est ainsi que Ferran, Arloing ont obtenu des cultures liquides homogènes en bouillon peptoné ordinaire du bacille de la tuberculose qui ne pousse ordinairement qu'à la surface de milieux spéciaux sucrés ou glycérinés.

Toutes ces adaptations étroites d'un microbe à son milieu, ou au contraire cette indifférence ou accoutumance à diverses conditions d'existence font prévoir les modalités infinies des infections, parfois avec spécificité très rigoureuse, ou au contraire avec indifférence presqu'absolue vis-à-vis des organismes récepteurs. De même que certains microbes ne font fermenter que certains sucres à groupement moléculaire déterminé, d'autres ne donneront de fermentations morbides que dans telle ou telle espèce animale. D'autres au contraire attaqueront indifféremment n'importe quelle espece ou n'importe quel organe.

De même, un organisme, analogue en cela à un bouillon de culture, deviendra apte ou non à une infection selon que ses humeurs seront plus ou moins alcalines, plus ou moins chargées en sucre (diabète), etc...

3° Rôle des diastases dans la vie et le rôle pathogène des bactéries. — Le protoplasma microbien agit sur les aliments, sur le milieu extérieur, par l'intermédiaire de *diastases* ou ferments solubles. Les principales propriétés de ces ferments non figurés sont les suivantes :

α) Pouvoir d'agir sur une quantité énorme de matériaux et de

s transformer sans paraître avoir rien perdu de ses propriétés. Il semble qu'il y ait là une force qui ne s'use pas et reste semblable à elle-même après avoir agi.

6) Destruction par la chaleur entre 70° et 80°, et en tout cas à moins à 100°.

7) Précipitation par l'alcool et adhérence étroite aux précipités ainsi déterminés dans le liquide où elles étaient en solution.

Comme exemples de diastases en général nous donnerons : présure coagulant le lait, la plasmase qui est l'agent de la coagulation du sang; la zymase de Büchner qui dédouble le sucre en alcool et acide carbonique.

C'est en sécrétant des diastases analogues aux précédentes que les bactéries et champignons inférieurs modifient les aliments pour les assimiler ensuite.

L'expérience de Raulin sur *l'aspergillus niger* est célèbre; cette mucédinée placée dans un liquide contenant du sucre indi sécrete une sucrase destinée à transformer le sucre en produits assimilables pour elle.

La grande importance des notions précédentes vient du rapprochement qu'elles permettent d'établir d'une part entre les microbes et les autres cellules vivantes, d'autre part entre les toxines et les diastases.

Les toxines microbiennes ou sécrétions pathogènes des microbes sont en partie des diastases (Arloing, Roux et Yersin). Par conséquent le microbe agit pathogéniquement sur l'organisme où il vit en parasite exactement de la même façon que sur le milieu nutritif qu'il digère. Le processus est identique dans les deux cas que nous considérons l'un comme physiologique (pour le microbe) et l'autre comme pathologique (pour l'organisme infecté). Bien plus, ce processus d'action par les diastases est celui de toutes les cellules fermentatives. La présure est une sécrétion de la cellule glandulaire stomacale, la plasmase est un produit de sécrétion du globule blanc du sang. Les cellules emploient donc des procédés identiques, que ce soient des cellules glandulaires, leucocytaires ou microbiennes.

Bien mieux, nous verrons plus loin (immunité) que les

leucocytes détruisent les microbes soit par digestion interne (phagocytose), soit par sécrétion externe dans le plasma de diastases ou substances analogues (substances bactéricides). Les processus d'infection (toxines) et de défense organique (phagocytose, substances bactéricides et antitoxiques) seraient donc tout à fait de même ordre. Les processus de réaction cellulaire sont souvent identiques qu'il s'agisse du microbe envahisseur ou de la cellule qui se défend, de toxine ou d'antitoxine.

4° Sensibilité, mobilité. — La preuve de la sensibilité des bactéries s'appuie surtout sur les expériences de chimiotaxie : nous étudierons celle-ci plus loin (3e partie).

Beaucoup de bactéries sont mobiles ; on le voit facilement en regardant au microscope sans coloration une goutte de b. d'Eberth ou de b. coli ; on les voit s'agiter en tous sens très rapidement, se contourner sur eux-mêmes.

Il ne faut pas confondre ces mouvements actifs avec les mouvements browniens, qui sont passifs. La locomotion des bacilles est presque toujours liée à la présence des cils (fig. 51). Cette propriété peut se perdre ou s'acquérir. Le bacille de Koch cultivé par les procédés ordinaires est immobile ; en cultures homogènes (Arloing) il devient mobile.

5° Action des agents physiques sur les bactéries. — *A*. Oxygène. — Les microbes sont *aérobies* (ne pouvant vivre sans oxygène, sans air) ou *anaérobies* (pouvant vivre en l'absence d'air ou d'oxygène). Pasteur l'a établi et a déterminé à propos de la levure de bière les conditions de la vie aérobie ou anaérobie.

L'oxygène est nécessaire aux cellules comme source d'énergie pour les phénomènes de nutrition. Lorsque la levure de bière en milieu sucré est au contact de l'air, elle lui emprunte son *oxygène*, et brûle complètement le sucre en donnant CO^2 ; lorsqu'elle est à l'abri de l'air, elle est anaérobie et prend au sucre l'oxygène nécessaire en produisant encore du CO^2 mais aussi de l'alcool ; dans le second cas il y a combustion incomplète du sucre, fermentation incomplète et production de substances nouvelles ; mais il y a toujours consommation d'oxygène.

ntre les aérobies vrais et les anaérobies srticts, il y a les anaé-bies *facultatifs* qui peuvent vivre, comme la levure, en présence en l'absence d'oxygène libre.

L'oxygène libre est un obstacle à la reproduction des anaéro-es, mais il ne tue pas leurs spores qui peuvent germer dès elles sont à l'abri de l'air (spores du tétanos ou de la gan-rene gazeuse).

L'oxygene peut atténuer certains microbes dans certaines con-itions (choléra des poules, PASTEUR; bacille du charbon atténué r CHAUVEAU avec l'oxygène comprimé).

B. PRESSION. — La pression peut à elle seule modifier les mi-robes. A une pression de 50 atmosphères le bacille pyocyanique rd successivement la propriété de se multiplier, de sécréter les pigments et meurt en dix heures (D'ARSONVAL et CHARRIN).

C. TEMPÉRATURE. — La vie n'est possible que dans certaines mites de température ; celles-ci sont fort étendues pour l'en-mble des microbes, plus restreintes pour chaque espèce déter-inée et fort variables avec chacune d'elles.

a *Température optima.* — Les espèces pathogènes pour les mmifères végètent bien surtout à la température de ceux-ci 37° environ) ; mais par adaption à l'organisme ou au milieu utritif la température optima peut varier considérablement. Ainsi le bacille de la tuberculose des mammifères ne végète rdinaire qu'entre + 28° et 42° (KOCH) ; mais on peut, en cultures nogenes le faire pousser à + 25° (P. COURMONT) et + 44° COING), et par adaptation au corps des animaux à sang froid mener à pousser en culture et à + 15° et + 10° (TERRE). Cer-nes bactéries peuvent pousser à 0° (bacterium phosphores-ns), d'autres à 65° et 70° (b. thermophilus de Miquel).

b *Résistance aux températures extrêmes.* — PICTET et YUNG nt pas tué des b. du charbon à — 130°. Cette résistance extra-linaire au froid de certaines bactéries disparaît si on amène n dégel brusque. La résistance à la chaleur est fort variable ; plupart des microbes sont détruits entre + 70° et + 100° ; endant certains *thyrothrix* (DUCLAUX) peuvent résister à + 100,

en milieu alcalin (lait) ; l'importance des milieux est capitale, car en milieu acide les mêmes microbes périssent à + 93°.

c. *Formation et résistance des spores.* — Les spores ne se forment qu'à la température optima du microbe. A 42°,5 les cultures de charbon deviennent asporogènes et donnent une race indéfiniment asporogène. La résistance des spores à la chaleur est très grande, supérieure à celle des bactéries. A l'air sec les spores du b. subtilis, du b. anthracis ne sont tuées qu'au-dessus de 140° et après trois heures. Dans les milieux liquides (bouillon) les spores du charbon conservent longtemps leur vitalité au-dessous de + 80°, résistent plus de dix minutes à + 95° et meurent en cinq minutes à + 100°.

D. Lumière. — Elle gêne le développement des bactéries, les atténue et peut les faire périr. Downes, Blunt, Arloing l'ont démontré les premiers. Arloing a éliminé l'action de la chaleur, étudié la lumière solaire et électrique et montré que les cultures du charbon sont ainsi atténuées, et arrêtées dans leur végétation. Les spores de ce microbe seraient même plus vite détruites que le bacille même. Cela tient à l'action combinée de l'air et de la lumière (Roux), car à l'abri de l'air c'est l'inverse qui se produit. D'une façon générale les spores résistent mieux que le bacille.

Ce sont les rayons les plus réfrangibles du spectre (bleu et violet) qui ont l'action la plus bactéricide (Arloing, Marshall Ward).

Cette action de la lumière explique la plus grande pureté de l'air des sommets et celle des rivières en été, c'est-à-dire dans les conditions les meilleures pour l'insolation. Le soleil est le meilleur désinfectant.

E. Electricité. — Avec les courants alternatifs de haute fréquence d'Arsonval et Charrin ont vu que le b. pyocyanique perd d'abord son pouvoir chromogène, puis sa vitalité.

6° Action des agents chimiques, antiseptiques. — Nombre de substances chimiques peuvent agir sur les bactéries pour les

tuer ou arrêter leur développement; ce sont les substances antiseptiques dont le nombre s'accroît tous les jours. Nous n'avons pas à insister sur leur importance, et renvoyons pour leur étude aux traités spéciaux.

§ 3. — Action extérieure des bactéries

Cette action résultant de leurs manifestations vitales consiste surtout en destruction, en dislocation des milieux ambiants, par les fermentations diverses dont l'aboutissant est la production d'eau et d'acide carbonique; entre temps sont formés des produits intermédiaires : alcool, acide lactique, butyrique, etc.

D'autre part les bactéries produisent des produits toxiques, des toxines, soit alcaloïdiques (ptomaïnes), soit diastasiques.

Enfin soit par le fait de leur vie et de leur pullulation, soit par l'action des produits formés, des toxines, les bactéries sont pathogènes pour les autres cellules vivantes. Nous étudierons les conditions de l'infection au chapitre suivant. Ici nous voulons rappeler seulement quelques actions physiologiques intéressantes des bactéries.

1° **Bactéries diastasigènes.** — Elles le sont presque toutes, probablement toutes.

Le *bacillus amylobacter* fournit aussi l'*amylase* qui saccharifie l'amidon, la *cellulase* qui détruit les fibres du chanvre dans l'opération du rouissage et la cellulose dans la panse des herbivores.

Les *Tyrothrix* coagulent le lait en sécrétant de la *présure*, puis peptonisent la caséine à l'aide de la *caséase*; ce sont les microbes qui fabriquent les fromages (Duclaux).

De nombreux microbes font fermenter les substances azotées, liquéfient la gélatine.

En somme, par leurs propriétés diastasigènes, les bactéries sont des agents puissants et sans cesse renouvelés de la destruction, de la transformation des milieux organiques soit dans la nature, soit *in vivo*. Nombre d'entre eux sont ainsi des plus utiles pour la préparation de certains aliments (fromages), soit pour la digestion (ferments de la cellulose).

C'est par le même processus que les microbes sont pathogènes.

Parmi les champignons inférieurs, la levure de bière produit la sucrase qui hydrate et dédouble le sucre de canne ; parmi les microbes le bacillus amylobacter et le leuconostoc de la gomme de sucrerie sécrètent aussi de la *sucrase*.

Les toxines ou poisons bactériens sont presque toutes des diastases. C'est ARLOING qui a découvert la première diastase d'origine microbienne. Nous parlerons en détail à la fin du chapitre x des différentes toxines et de leur mode d'action.

2° Bactéries pathogènes. — Les bactéries déterminent des maladies, lorsqu'elles ont pénétré dans le corps des animaux, soit par leur action directe, soit surtout par leurs toxines (voir au chapitre III les variations d'action pathogène des microbes et des toxines).

3° Bactéries photogènes. — Presque toutes vivent dans la mer ou en saprophytes sur le corps des poissons.

Elles émettent des radiations lumineuses formées de jaune, de vert et de bleu. C'est à elles qu'est due la phosphorescence de la mer et celle des viandes ou des poissons de mer morts (A. DUBOIS). Pour produire cette lumiere, ces bactéries se nourrissent de peptone et d'éléments carbonés, et ces éléments doivent se rencontrer en certaines proportions, sinon il n'y a pas production de lumière.

4° Bactéries chromogènes. — Beaucoup de bactéries produisent des pigments ; leurs cultures sont alors colorées en rouge (*b. prodigiosus*), en jaune (*staphylocoque doré*), en bleu ou en vert (*b. pyocyanique*), etc. La plupart sont des saprophytes du pain, du lait, de la viande. Le plus connu est le *b. pyocyanique* ou bacille du pus bleu si bien étudié par GESSARD, CHARRIN. MM. BOUCHARD, GUIGNARD et CHARRIN ont précisé les conditions de production ou de disparition de ce pigment. Les propriétés chromogènes et pathogènes ne sont pas dépendantes l'une de l'autre.

5° Microbes nitrificateurs. — (Voir p. 227).

CHAPITRE II

ORIGINES DE L'INFECTION

Il est de toute importance pour la connaissance de la pathogénie des maladies infectieuses et leur prophylaxie de bien connaître l'origine de l'infection.

Ce que nous dirons ici ne concerne par seulement les bactéries, mais tous les agents pathogènes animés.

ARTICLE PREMIER

SOURCES DE L'INFECTION

L'infection peut provenir : 1° de la *nature* ; 2° des *animaux* ; 3° de l'*homme malade* ; 4° du *sujet lui-même*. Les trois premières causes constituent l'*hétéro-infection*, la dernière, l'*auto-infection*.

§ 1. — La nature

Les germes divers pullulent dans les milieux ambiants : l'*air*, le *sol*, l'*eau*, et les *aliments*.

1° **L'air**. — Depuis Spallanzani et Leuvenoeck, on soupçonnait les germes de l'air ; la démonstration de Pasteur a été péremptoire : si on laisse un ballon de bouillon à bec effilé ouvert à l'air extérieur, ce ballon ne tarde pas à se troubler par le développement des germes ; si on a, au préalable, stérilisé ce bouillon par ébullition et qu'on le ferme hermétiquement par soudure du bec au chalumeau, il se conservera limpide indéfiniment ; si alors on casse la pointe de verre, l'air pénètre et le bouillon se trouble dès que les germes aériens ont végété ; si cependant on a disposé sur le trajet du col du ballon un tampon de ouate stérilisée, l'entrée de l'air extérieur est sans effet et

le bouillon reste limpide parce que les germes ont été filtrés et sont restés sur la couche de ouate.

Le nombre des microbes de l'air varie avec une série de circonstances ; il est de 750 par mètre cube en moyenne. Le nombre diminue à la campagne, sur les hauteurs en raison de l'altitude. Sur les glaciers et en pleine mer, la pureté de l'air est très grande, parfois presque absolue ; elle est plus grande dans les forêts qu'en plaine (à cause des poussières de celles-ci).

Naturellement les germes abondent en proportions effrayantes dans les villes, dans les habitations, surtout dans les locaux surpeuplés et les salles d'hôpital. MIQUEL a trouvé à Paris, par mètre cube, 16.000 bactéries dans une salle de l'hôpital de la Pitié, 14.000 dans une maison, dans une chambre à coucher de la rue Monge.

L'agitation de l'air dissémine poussières et microbes. LAVERAN, au Val-de-Grâce, a trouvé dans une salle au repos 16.000 microbes et 37.000 au moment du nettoyage. Le balai par les poussières qu'il agite, est un dangereux agent d'infection : tous les recoins, les rainures du plancher, les rideaux, où s'accumulent les germes, sont des réceptacles de microbes d'où ceux-ci s'évadent au moment des soi-disant nettoyages. Il faudrait des parquets imperméables, le minimum de fentes, de tentures, etc., pour l'hygiène de l'appartement.

Les graphiques enregistreurs de Miquel sont fort instructifs au sujet du nombre des poussières et des microbes à Paris, dans les rues, selon l'étage et l'heure de la journée ; les feuilles qui enregistrent la densité de ces impuretés sont presque blanches pendant la nuit, et de plus en plus noires à mesure que l'agitation de la ville augmente et surtout au niveau des étages inférieurs.

La température joue un rôle (maximum des poussières en été, minimum en hiver) et aussi les pluies qui abattent la poussière et purifient l'air. Le soleil, la dessiccation, l'oxygène, sont de puissants désinfectants.

Aussi la plupart des germes morbides sont-ils détruits tôt ou tard, si bien qu'heureusement un grand nombre des microbes de l'air sont de simples saprophytes inoffensifs : bacillus subtilis.

moisissures, etc. Beaucoup cependant sont pathogènes : les ...gènes, staphylocoques, streptocoques de l'érysipèle, le bacille ... tétanos, de la gangrène gazeuse, celui de la tuberculose, ...ndent dans les poussières et l'air des agglomérations, des ...les d'hôpital.

...e sont surtout les bactéries d'origine directement humaine ...n sont dangereux : microbes inconnus des fièvres éruptives ...rgeole, scarlatine, oreillons), bacille de la tuberculose. Ces ...mes ne proviennent ordinairement pas de l'air expiré par ... malades comme on pourrait le croire. L'expérience bien ...nue de TYNDALL prouve au contraire que l'air se purifie dans ... voies respiratoires, les poussières se déposent sur les voies ...iennes et l'air ressort absolument pur. STRAUSS et DUBREUILH ... vu sur un malade de Saint-Antoine l'air inspiré contenir ...700 microbes, et le même air expiré, 40 ou même 0. Les ...périences négatives de cultures de cet air faites par GRANCHER, ...RRIN, CADEAC, pour le bacille de Koch, celles de STRAUSS et ...RTZ pour les microbes en général, ont bien prouvé cette ...té de l'air expiré (au point de vue microbien, car il y a des ...mes respiratoires volatiles).

...cela n'empêche pas le danger de contagion des agglomérations humaines, de l'air confiné, mais ce danger tient à d'autres ...ses. Les microbes virulents absents de l'air expiré sont cependant jetés dans l'atmosphère par les diverses déjections solides ...liquides. Ainsi, pour le bacille de la tuberculose, sa propagation aérienne au voisinage des phtisiques n'est pas douteuse. ...NEY a montré l'existence de ce bacille dans l'air et les poussières. STRAUSS dans les premières voies respiratoires des sujets ...approchent les phtisiques. Ces bacilles proviennent de deux ...ces, d'une part les crachats desséchés, d'autre part les gouttelettes de salive que projette le malade en parlant et en tous... FLUGGE qui a bien mis en relief cette dernière cause a ...vé que le danger de contagion est donc au voisinage immédiat des phtisiques, dans la zone de projection des gouttelettes ...lifères : dans ce cas il y a surtout contagion directe par ...jection plutôt que par l'air ; les bacilles ainsi projetés sont ...lleurs plus dangereux car ils sont en milieu humide et

n'ont subi aucune cause d'atténuation. De là le danger pour l'entourage immédiat. Un médecin allemand a constaté la projection de bacilles de Koch sur ses lunettes. BENINDE a tuberculisé des cobayes avec un liquide demeuré une heure et demie devant un tuberculeux. HUBENER a expérimenté sur lui-même avec un microbe facile à retrouver dans les cultures, le bacille *prodigiosus* dont les cultures sont rouge vif; il se rinça la bouche avec une culture de ce microbe inoffensif et resta quelque temps parlant et toussant devant des plaques de Petri qui s'ensemençaient ainsi naturellement. Il constata que les bacilles prodigiosus étaient ainsi projetés en quelques minutes d'autant plus haut et plus loin que l'on tousse et parle plus fort et jusqu'à 12 mètres du sujet; au bout de dix minutes de repos, l'air n'était plus infecté, et les bacilles flottants étaient tous déposés à terre.

Toutes ces expériences confirment le rôle des poussières de l'air au voisinage des malades et l'action nocive de toute agitation (balayage surtout) qui déplace les microbes. Le charbon provenant des laines contaminées se communique ainsi aux trieurs de laine. La fièvre typhoïde peut être d'origine aérienne.

Cependant l'importance de la contagion par l'air est diminuée par le fait de l'atténuation naturelle des microbes à l'air, par le rôle défensif des voies respiratoires. Enfin on a souvent attribué à l'air ce qui revient à des insectes propagateurs de virus, par exemple pour la malaria.

2° Le sol. — La terre est un réceptacle de microbes ; il y en a plusieurs millions par gramme de terre. Leur distribution varie avec la profondeur, l'humidité, le soleil.

Dans le cimetière Montparnasse, MIQUEL a trouvé 29 millions par gramme à la surface, 14 millions à un mètre de profondeur, 4 millions et demi seulement à 2 mètres. A une épaisseur variable il n'y a plus de germe (soit privation d'air, soit plutôt filtration par les couches superficielles ; les sables sont moins riches en microbes (milieu moins nutritif et dessiccation plus rapide). Naturellement les milieux cultivés et habités sont les plus riches.

Le phénomène le plus intéressant au point de vue général de la multiplication des germes de la terre et des matières putrescibles est la transformation incessante de ces dernières par ces germes. La fonction microbienne est nécessaire aux transformations de la terre. Certains microbes commencent l'œuvre de décomposition des matières organiques (anaérobies surtout s'adaptant à des conditions de vie plus difficiles); d'autres surviennent ensuite qui prennent la matière à ce stade de modification et poussent celle-ci plus avant. Ainsi se détruisent les matières organiques par les plantes inférieures que sont les microbes aussi bien que par les végétaux supérieurs; les microbes sont même indispensables à la vie des plantes. DUCLAUX a montré que des plantes placées dans un terrain favorable mais privé à l'avance de microbes par la stérilisation est impropre à leur culture; elles s'étiolent et périssent. Le rôle des *microbes nitrificateurs* est capital; SCHLESING et MÜNTZ, en 1877, ont montré que la nitrification est l'œuvre d'un ferment figuré qu'ils appellent le ferment nitrique. WINOGRADSKY, en 1890, a fait les deux ferments dont l'action successive est nécessaire : un petit coccus qui transforme l'ammoniaque en acide nitreux, et un petit bacille qui transforme l'acide nitreux en acide nitrique. LACOMME, à Lyon, a repris et complété cette étude.

Ce qui importe davantage au pathologiste, c'est que cette vie saprophyte intense est un procédé de destruction des microbes pathogènes par concurrence vitale (KOCH, FLÜGGE).

Cependant de nombreuses espèces pathogènes vivent dans la terre ou s'y conservent à l'état de spores. Qui ne connaît les *champs maudits* où le bétail contracte presque à coup sûr le charbon : PASTEUR a montré que ce sont les vers de terre qui, dans ces champs où ont été enterrés les cadavres d'animaux charbonneux, véhiculent à la surface le germe pathogène dont la virulence demeure inaltérée des années entières dans la profondeur du sol. De même on trouve dans le sol et la poussière des routes : le bacille du tétanos, le vibrion septique, ou leurs spores. L'inoculation au cobaye de quelques centigrammes de terre lui donne presque sûrement ou le tétanos, ou la gangrène gazeuse. Le bacille virgule végète dans les terrains humides

(GAFFKY), le bacille d'Eberth dans la cour des casernes (TRYBE, SALOMONSEN).

Le bacille de la tuberculose habite la terre des cours, des jardins publics, et s'y conserve longtemps.

Cependant une cause d'erreur réside dans la présence aux mêmes endroits des divers bacilles acido-résistants non pathogènes trouvés sur le fourrage, dans le fumier, par MOELLER par SPINA, HOUSTON dans les égouts, par KARLINSKI, MOELLER dans la terre dans les jardins publics.

Le vrai moyen de diagnostic est l'inoculation de ces terres au cobaye ; seul le bacille de la tuberculose donne les lésions spécifiques.

GRANCHER et DESCHAMPS ont conservé vivant plus de cinq mois (plus longtemps que dans un milieu de culture laissé à l'air du bacille typhique à $0^m,50$ de profondeur sous terre.

On sait toute l'importance attribuée soit au sol, soit à l'eau dans la propagation de la fièvre typhoïde.

Certains germes sont encore inconnus quoique d'origine tellurique certaine. L'ictère infectieux, entre autres, se développe à la suite des remuements de terrain, de l'enlèvement des boues de canaux ou d'égouts (KELSCH). Il est vrai que les gaz putrides qui se dégagent alors peuvent être l'origine de la maladie en intoxiquant l'organisme (BOUCHARD).

Enfin il va sans dire que tout ce qui est en contact avec la terre polluée (légumes surtout) peut propager les germes de celle-ci

3° L'eau. — Le rôle de l'eau est capital dans la transmission des maladies. Le choléra et la fièvre typhoïde sont des maladies dites d'*origine hydrique*. Le fait est certain, mais le mécanisme a soulevé des théories et des controverses innombrables mettant en jeu les plus gros problèmes de bactériologie et d'hygiène : conservation des microbes pathogènes dans l'eau, identité de certaines espèces (bacille d'Eberth et bacille coli), modes de filtration et de purification des eaux. Nous nous contenterons ici de données générales.

L'*analyse bactériologique* des eaux est un des chapitres les plus importants de la bactériologie appliquée à l'hygiène.

D'après MIQUEL, une eau est pure jusqu'à 1.000 germes par centimètre cube ; au-dessus de 10.000, l'eau est dangereuse pour l'alimentation.

Les sources peuvent être absolument privées de germes, si on les capte au griffon (PASTEUR et JOUBERT). Mais, en pratique, ce qu'on appelle « eaux de sources », par exemple celles de la Vannes, la Dhuys, l'Ourcq, qui servent à la boisson des parisiens, sont de véritables eaux de rivière amenées de fort loin et souillées comme un cours d'eau ordinaire (JULES COURMONT).

Les rivières renferment d'autant plus de microbes que le courant est plus lent et que les grandes villes ou autres causes de pollution sont plus nombreuses sur le parcours. A Lyon, la Saône, de courant très lent, est bien plus riche en microbes que le Rhône rapide.

L'eau de Seine compte 4.800 germes par centimètre cube en amont et 12.000 en aval de Paris. L'eau du Rhône contient un petit nombre de bactéries en amont de Lyon, et un très grand nombre au pont de la Guillotière, et en aval (G. ROUX). Après filtration naturelle par les berges des galeries de captation, l'eau de boisson des lyonnais captée en amont de la ville est pauvre en bactéries (6 bactéries par centimètre cube dans les canalisations).

L'épuration naturelle des cours d'eau est heureusement très rapide (agitation, lumière, oxygène, antagonisme de bactéries).

4° **Habitations, transports, instruments.** — Plus encore que tous les facteurs précédents, intervient au premier rang dans l'infection tout ce qui est en contact direct avec l'homme. L'habitation et tout ce qu'elle contient, lit, tentures, tapis, rideaux, meubles, etc., sont des réceptacles de germes d'autant plus dangereux qu'ils sont de provenance humaine directe, qu'ils se conservent mieux, soigneusement à l'abri de l'air pur et du soleil désinfectant, et enfin qu'ils sont continuellement mis en mouvement par l'agitation de l'homme ou les conditions défectueuses du nettoyage à sec par le balai et le plumeau. Le bacille de la diphtérie, celui de la tuberculose surtout, se conservent à merveille, surtout dans les logis malsains et les taudis

de l'ouvrier. Il y a dans les grandes villes de véritables quartiers maudits et des maisons maudites où l'infection tuberculeuse, notamment, est la règle pour presque tous les habitants. Là, toutes les conditions que nous avons vues et allons étudier (air, poussières, contagion humaine) entrent en jeu. La prophylaxie des maladies contagieuses par l'hygiène de l'habitation est le grand problème de l'hygiène moderne.

Dans des mesures plus restreintes, les vêtements, les ustensiles de table, les linges, les objets intimes, les instruments souillés, ceux des dentistes, des sage-femmes ou médecins peu soucieux de l'asepsie, véhiculent les germes de la diphtérie, de la variole, de la fièvre puerpérale, etc. Dans les milieux hospitaliers, ces causes se multiplient si les précautions préventives et de destruction des germes de l'air, des poussières, la désinfection des linges, des pièces de pansement ne sont pas rigoureux.

Les écoles sont des foyers de contagion, mais surtout d'homme à homme. ABEL a constaté la contagion de la diphtérie par un jouet d'enfant au bout de plusieurs mois.

Les véhicules de transport, voitures, wagons... sont d'importants moyens de diffusion des germes des maladies.

5° Les aliments. — Les aliments, on le sait, se distinguent en : 1° *aliments végétaux ;* 2° *aliments animaux.*

A. ALIMENTS VÉGÉTAUX. — Les *aliments végétaux* ne sont ordinairement dangereux que comme vecteurs de germes accidentellement déposés sur eux (b. d'Eberth ou du choléra sur les salades, légumes...).

B. ALIMENTS ANIMAUX. — Les *aliments animaux* sont plus dangereux par la variété des germes qu'ils renferment ou qui peuvent se développer en eux. Ces germes morbides peuvent provenir de l'animal lui-même, de souillures accidentelles, de putréfactions secondaires.

a. *Viandes avariées.* — Les putréfactions des viandes sont une cause de maladie très fréquente, et frappant souvent de grandes masses à la fois. Les conserves alimentaires altérées ou faites

avec des viandes déjà putréfiées sont la cause de véritables épidémies dont les symptômes sont dus soit aux produits toxiques déja élaborés par les microbes de la putréfaction, soit à ces microbes eux-mêmes qui continuent dans le tube digestif leur rôle nocif. Le *botulisme* est la plus connue de ces toxo-infections : il est causé par le *bacillus botulinus* de Van Ermenghen (saucisses et viandes salées ou fumées). D'autres microbes des viandes de conserve ont été bien étudiés par VAILLARD.

b. *Aliments souillés.* — Les huîtres souillées par le bacille d'Eberth dans les parcs mal entretenus, sont le type des aliments contaminés et capables de transmettre une maladie (fièvre typhoïde). Les salades souillées par des eaux malpropres ou sur des terrains arrosés avec des eaux d'égouts ou du purin sont dangereuses au même point de vue.

c. *Viandes d'animaux malades.* — L'animal lui-même peut être la source du germe transmissible d'une maladie commune à lui-même et à l'homme.

Les viandes charbonneuses peuvent être souvent mangées impunément (BOULEY) mais il suffit d'une érosion digestive pour que cette innocuité disparaisse.

Les viandes tuberculeuses, le lait de vaches phtisiques, sont des causes fréquentes de propagation de la tuberculose. Cette maladie est très fréquente chez le bétail (bœufs et porcs) ; à l'abattoir de la Villette la proportion est de 3,80 sujets tuberculeux sur 100. Chaque habitant consomme par an à Berlin, d'après VILLARET, au moins 1 kilogramme de viande provenant de bêtes phtisiques.

Des expériences très précises ont été faites sur le danger des viandes tuberculeuses : on a montré que la cuisson détruit ou atténue le bacille de Koch, mais qu'au centre des viandes rôties la température n'est pas suffisante pour cela ; on a tuberculisé des cobayes avec des viandes provenant d'animaux tuberculeux. L'inspection sanitaire ne proscrit que les viandes provenant d'animaux à tuberculose généralisée.

Les polémiques ont été les mêmes pour les viandes et pour le lait bacillifères (voir plus loin).

d. *Lait.* — Les dangers du lait sont multiples.

Tout d'abord il peut transmettre les maladies de la vache, fièvre aphteuse et surtout tuberculose.

Pour la tuberculose, il est admis aujourd'hui que le lait d'une vache tuberculeuse contient des bacilles de Koch en quantités formidables s'il y a mammite tuberculeuse, et peut en contenir sans que la mamelle soit atteinte et sans qu'on puisse diagnostiquer la tuberculose par l'inspection extérieure. Or on sait que la plupart des vaches des étables des villes sont tuberculeuses. On a tuberculisé des cobayes avec du lait de vaches saines en apparence. L'inoculation est le vrai criterium, car l'examen microscopique, pratiqué seul, peut faire prendre pour des bacilles de Koch les bacilles acido-résistants assez fréquents dans le lait (voir : P. Courmont et Potet. Les bacilles acido-résistants comparés au bacille de Koch. *Archiv. de méd. exp.* 1901).

La question est de savoir si les bacilles tuberculeux du lait sont dangereux pour l'homme. Ils le sont certainement et surtout pour l'enfant et le nourrisson. Beaucoup de médecins français et ceux de l'école de Behring en Allemagne attribuent au lait beaucoup de cas de tuberculose infantile, et un grand nombre de tuberculoses de l'adulte d'origine latente infantile.

Seul, R. Koch a voulu nier le danger du lait et des viandes tuberculeuses pour l'homme, s'appuyant : 1° sur la rareté de la tuberculose intestinale de l'enfant ; 2° sur l'impossibilité de tuberculiser l'homme avec les bacilles tuberculeux des bovidés, à cause de la différence entre ceux-ci et les bacilles de la tuberculose humaine. Ces deux arguments sont reconnus actuellement sans valeur. Le premier est tout théorique ; la tuberculose intestinale primitive de l'enfant n'est pas d'une rareté si grande qu'on a voulu le dire ; et surtout il est reconnu actuellement que les bacilles tuberculeux d'origine digestive franchissent l'intestin sans donner de lésions pour aller se localiser sur les ganglions abdominaux, thoraciques et même sur le poumon, de sorte que l'intégrité de l'intestin ne prouve rien pour l'origine de la tuberculose.

Quant à la dualité des tuberculoses bovine et humaine, elle a été contredite principalement par M. Arloing : il y a souvent des différences de virulence entre les deux bacilles humain et bovin

une adaption au terrain, mais les bacilles de l'homme peuvent contaminer le bœuf et les bacilles du bœuf contaminer l'homme surtout le malade et l'enfant.

Un autre danger du lait cru est celui de propager la fièvre typhoïde soit par l'eau souillée qu'on y ajoute, soit simplement par les bacilles provenant des laitiers ou vachers qui soignent les typhiques ou les ont approchés ou sont eux-mêmes bacillifères (KAYSER).

M. FLORENCE, à Lyon, a démontré que de nombreuses épidémies de fièvre typhoïde n'ont d'autre origine que le lait ; on voit alors l'épidémie éclater précisément chez tous les clients d'un même laitier alors que la recherche des autres causes reste infructueuse. Dans un cas, il a observé plusieurs familles où la fièvre typhoïde fut ainsi distribuée à domicile avec le lait.

Le lait peut encore transmettre grâce à l'eau qu'on y ajoute, toutes les autres maladies hydriques (choléra... etc.)

Enfin le lait est, surtout en été, la cause de la plupart des entérites infantiles qui fauchent chaque année, à Lyon par exemple, des milliers d'enfants. M. FABRE a récemment insisté sur ce danger et sur l'effrayante mortalité infantile qui en est la conséquence, à cause des falsifications, et des nombreuses impuretés que reçoit le lait, depuis la vache jusqu'au nourrisson, dans de nombreux récipients et par les innombrables manipulations auxquelles il est soumis (FABRE. *Congrès de l'Alliance d'Hygiène sociale*. Lyon 1907).

La pureté du lait et sa stérilisation sont indispensables dans tous les cas pour l'allaitement artificiel.

§ 2. — RÔLE DES ANIMAUX

Nous avons vu le rôle des aliments d'origine animale ; reste le rôle direct des animaux dans la contagion des maladies communes ou le transport des germes morbides.

1° **Maladies communes à l'homme et aux animaux.** — La tuberculose, la morve, la rage, le charbon, la fièvre aphteuse, la vaccine se transmettent des animaux à l'homme soit indirec-

tement, soit directement par des modes variés et très connus.

Les familiers de l'homme sont les plus dangereux. Le chien transmet l'échinocoque, agent des kystes hydatiques.

Les perruches donnent la psittacose, maladie voisine de la fièvre typhoïde.

Le chien, le chat, la vache transmettent directement la tuberculose à l'homme.

2° Rôle des insectes. — Tout insecte mordeur ou piquant peut transmettre une maladie, soit accidentellement (piqûres septiques des diptères, des poissons venimeux des sables, déterminant des phlegmons etc.), soit après avoir préalablement piqué un sujet infecté. DEWÈVRE a trouvé le bacille de la tuberculose dans les punaises. On connait depuis longtemps le rôle de la mouche charbonneuse. M. GUIARD a insisté sur le rôle des vers comme agents d'inoculation des microbes de l'intestin (v. page 239).

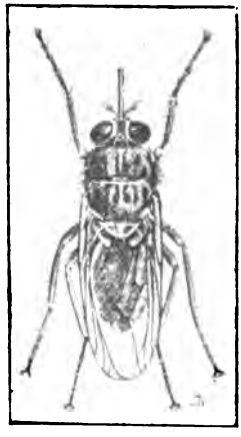


Fig. 53.
Glossina palpalis (mouche dont la piqûre donne la maladie du sommeil (VERDUN).

Les recherches modernes ont montré le rôle primordial des insectes et spécialement des diptères dans la transmission de maladies redoutables. P. MANSON avait vu que les moustiques propagent la filaire du sang. L'étiologie du paludisme est rapportée actuellement à la transmission par les moustiques du germe puisé dans le sang des paludéens ; seuls les anophèles remplissent ce rôle ; ils puisent dans le sang les macro et microgamètes de l'hématozoaire de LAVERAN, les formes sexuées se fécondent dans le tube digestif du moustique et produisent des sporozoïtes qui passent dans les glandes salivaires du moustique et de là dans le sang des hommes piqués.

De cette donnée est sortie toute une prophylaxie nouvelle, dirigée contre l'anophèle lui-même. La fièvre jaune paraît également due aux moustiques ; à Cuba les américains l'ont fait disparaître en détruisant ces insectes.

Les trypanosomes sont inoculés par les diptères des pays chauds et produisent ainsi de nombreuses épizooties propagées par les mouches (épizooties de la mouche tsé-tsé, nagana, surra, mal de caderas...) La maladie du sommeil est transmise d'homme à homme par la mouche *Glossina palpalis* (fig. 53).

Parfois, pour se transmettre, une maladie passe par le corps de deux animaux : animal infecté et parasite. La peste se communique surtout par les rats pesteux et les puces de ces animaux qui vont piquer l'homme.

§ 3. — Rôle de l'homme

Le rôle de l'homme dans l'infection s'exerce de deux manières : contamination de l'homme sain par l'homme malade, auto-infection de l'homme par les germes qu'il porte en lui.

1° **Transmission d'homme à homme.** — C'est là le mode le plus fréquent et dans lequel les germes sont au maximum de virulence. La contagion est *directe* ou *indirecte*.

a. *Contagion directe.* — La contagion absolument directe est, par exemple, celle des maladies vénériennes, le virus s'inoculant de muqueuse à muqueuse. Directe, mais moins immédiate, est la contagion des fièvres éruptives : rougeole, scarlatine, variole, oreillons, etc., celle de la grippe. Dans ces cas le véhicule du virus est l'air, transportant soit des germes inconnus (rougeole) soit des particules solides (squames de la scarlatine). L'agent virulent est le plus souvent transporté comme dans ce dernier cas avec des particules solides ou liquides de déjections des malades : gouttelettes de salive ou crachats desséchés dans la tuberculose, fragments de fausses membranes (diphtérie), matières fécales (fièvre typhoïde, choléra), squames (variole).

De là le danger des lieux de réunions, des agglomérations humaines, des écoles, casernes, théâtres, etc., où les virus se

transmettent avec le maximum de chances de contagion directe et d'intensité.

b. *Contagion indirecte.* — Elle s'exerce pour presque toutes les maladies transmissibles. Nous avons vu comment le sol, l'eau, l'air, les insectes portent les germes de l'homme malade à l'homme sain. Les chances de contagion indirecte diminuent avec la fragilité des virus. Le virus inconnu de la rougeole par exemple est très fragile, et réclame la mise en présence directe du contagionnant et du contagionné. Le virus syphilitique se transmet très bien par les objets contaminés (verres, bouteilles, instruments; syphilis des verriers par la canule à soufflerie passant de bouche en bouche); mais il est heureusement assez fragile et ne demeure pas longtemps infectant sur les objets extérieurs.

Au contraire les virus très résistants se conservent pendant des jours et des mois pour infecter au moment propice: tels les crachats desséchés des tuberculeux, les débris de mucus ou fausses membranes diphtériques.

Les vêtements et linges intimes des malades, les objets usuels, les instruments médicaux sont les agents les plus fréquents de ces contages indirects. Le thermomètre peut transmettre le gonocoque ou le virus syphilitique; la fièvre typhoïde, l'ankylostome de l'anémie des mineurs se transmettent par les matières fécales portées sur les aliments ou vers la bouche par les doigts contaminés et malpropres; le choléra se transporte avec les souillures des matières fécales dans les linges et vêtements des cholériques, etc.

c. *Transmission héréditaire.* — La transmission directe héréditaire des maladies des parents aux enfants est étudiée longuement au chapitre de l'hérédité (p. 50).

2° Auto-infections. — Les maladies microbiennes peuvent naître non seulement dans les conditions précédentes d'apport immédiat d'un germe virulent, mais encore par action des infiniment petits que nous recélons en nous-même; c'est l'auto-infection opposée à l'hétéro-infection; c'est là l'explication de maladies qui, même depuis les premières découvertes micro

siennes attribuant tout à la contagion, semblaient être de nature spontanée. En effet, beaucoup de maladies se développent en nous de façon spontanée, *en dehors de l'action évidente d'un contage immédiat ou récent*, soit sous l'influence de causes banales (froid, surmenage, etc.,) soit même sans raison apparente. Telle la pneumonie ou la pleurésie *a frigore*, l'infection biliaire primitive, etc. Les anciens donnaient dans ces cas le rôle primordial aux causes que nous considérons comme accessoires ou du moins seulement déterminantes, le froid par exemple. Il est bien admis aujourd'hui que les maladies *a frigore* sont presque toutes des affections microbiennes préparées par une auto-infection déterminées par le froid cause seconde.

Il n'y a pas d'ailleurs de limite absolue entre les hétéro et les auto-infections; les auto-infections sont dues plus souvent à une infection qui est bien d'origine externe mais dans laquelle le germe virulent, déposé sur nos muqueuses ou plus profondément, a sommeillé jusqu'au jour où des conditions favorables lui ont permis de créer la maladie.

A. Degrés de l'auto-infection. — On peut considérer, pour ainsi dire, trois degrés dans l'auto-infection :

a Premier degré. — Il y a eu hétéro-infection, mais très légère, passant souvent inaperçue; puis le germe virulent a sommeillé dans les minimes lésions produites; enfin, à une période souvent très éloignée de l'infection réelle, alors que celle-ci a été méconnue ou oubliée, la virulence s'exalte, et il se manifeste une maladie qui paraît primitive et spontanée.

Le meilleur exemple est celui de la pleurésie *a frigore* de nature tuberculeuse. Lorsqu'elle éclate, avec son grand épanchement, ses symptômes généraux et fébriles, elle semble due au *coup de froid* récent; ce fut la seule cause invoquée pendant longtemps. Lorsqu'à la suite de Landouzy on reconnut sa nature tuberculeuse, on fut porté à y voir une sorte d'auto-infection par les bacilles végétant sur les muqueuses respiratoires. En réalité il s'agit presque toujours d'une véritable hétéro-infection tuberculeuse, mais restée latente avec lésions minimes des ganglions trachéo-bronchiques, et généralisation *a frigore* à la

plèvre. On peut expliquer de même la méningite tuberculeuse, la granulie, en apparence primitives.

Dans tous les cas analogues il s'agit d'un réveil d'infection, ou encore d'une *hétéro-infection primitive avec lésions restées latentes* et d'une *auto-infection apparente*.

b. *Deuxième degré.* — Ici il y a encore hétéro-infection, mais sans lésion. Le germe reste virulent à la surface d'une muqueuse ; puis l'infection spécifique éclate à une période éloignée de la contagion. C'est ainsi que le bacille diphtérique peut exister à l'état virulent sur les amygdales de sujets sains et ne déterminer une diphtérie d'apparence spontanée que longtemps après. De même la bacille d'Eberth paraît séjourner dans l'intestin de sujets normaux (Remlinger et Schneider) qui ont approché ou soigné les typhiques ; il ne donnera la fièvre typhoïde que sous l'influence du surmenage ou toute autre cause.

Dans tous ces deux cas il y a bien *auto-infection au moment où la maladie éclate*, mais il y a eu *hétéro-infection antérieure sans lésions*.

c. *Troisième degré.* — Enfin l'*auto-infection proprement dite* consiste dans l'infection par les saprophytes de notre organisme devenus virulents pour des causes souvent inconnues. Par exemple le tétragène, le staphylocoque, le pneumocoque vivent sur nos muqueuses parfaitement inoffensifs ; la vie entière d'un sujet peut s'écouler avec ces hôtes pacifiques sans qu'ils déterminent chez lui la moindre infection. D'autres fois ils détermineront des pneumonies, des angines à tétragène, des suppurations diverses à staphylocoques, etc., il y a bien eu auto-infection vraie, puisque les germes sont venus du dehors non à l'état virulent mais à l'état saprophyte, et que l'organisme a trouvé en lui toutes les conditions de l'infection.

En réalité, ces trois degrés ne sont qu'une classification de faits réunis entre eux par des transitions insensibles. Il est bien certain que : 1° toute infection vient du dehors ; 2° que tous les microbes qui nous envahissent sont saprophytes ou pathogènes selon les circonstances.

B. Toute infection vient du dehors. — En d'autres termes tout

germe vivant vient du milieu extérieur. Le nouveau-né sain (non infecté par la voie placentaire) n'a aucun germe en lui; son tube digestif est stérile. Mais dès la naissance il s'infecte rapidement.

Dans le cours de la vie nous sommes comme un champ ensemencé à chaque instant par les graines, les germes qu'apportent l'air, l'eau, les autres êtres vivants. Ces germes peuvent être détruits (concurrence microbienne ou rôle de nos cellules), ou bien végéter sans causer de maladies immédiates (microbes saprophytes pouvant plus tard devenir pathogènes : auto-infections) ou déterminer une infection actuelle (hétéro-infection immédiate proprement dite).

c. La virulence d'un germe est relative a l'organisme. — Un microbe virulent pour un sujet peut ne pas l'être pour un autre; un saprophyte des muqueuses respiratoires (pneumocoque) peut être très virulent pour la souris par injection sous-cutanée. L'infection est un *rapport* entre l'attaque microbienne et la résistance organique.

En réalité, lorsque nous parlons d'hétéro et d'auto-infection, nous voulons dire ceci : les germes, toujours venus du dehors (hétéro-ensemencement) sont vis-à-vis de l'organisme soit immédiatement et directement virulents (*hétéro-infection*), soit immédiatement inoffensifs et ne deviennent pathogènes que plus tard, sous l'influence de causes secondes modifiant l'organisme (*auto-infection*). Entre les deux se placent tous les intermédiaires.

b. Les conditions de l'auto-infection. — Les conditions de l'auto-infection cutanée, intestinale, biliaire, respiratoire, etc., dépendant précisément des moyens de défense de l'organisme contre le microbisme constant de ces organes seront étudiées dans l'article suivant et dans la troisième partie.

ARTICLE I

PORTES D'ENTRÉE DE L'INFECTION ET DÉFENSES EXTÉRIEURES

Les microbes pénètrent dans notre organisme par diverses portes d'entrée ; chacune d'elles est protégée par un système de

défense extérieure spécialement adapté aux conditions diverses de l'infection.

1° Voie cutanée. — La peau est une barrière contre l'infection extérieure ; son intégrité est indispensable à notre résistance aux germes du milieu ambiant. Elle peut être forcée accidentellement (piqûres, blessures) mais aussi s'infecter naturellement Les saprophytes de la peau normale ne sont pas très nombreux et pas très dangereux ; mais ils sont comme incrustés dans les premières couches de l'épiderme. Les chirurgiens savent quel luxe de nettoyage mécanique est nécessaire pour une asepsie des mains qui d'ailleurs n'est presque jamais absolue. Ce sont surtout les pyogènes qui infectent la peau et surtout les mains et les ongles (streptocoques et staphylocoques divers) ; d'où les infections opératoires ou puerpuérales; d'où, pour le sujet lui-même, les furoncles, les anthrax, l'impétigo, etc. Dès que la peau est altérée les microbes pullulent sur ses déchets (croûtes, squames, etc.) et augmentent les chances d'infection de voisinage et par propagation.

Cette contamination naturelle de la peau explique non seulement les infections chirurgicales causées par un opérateur peu soigneux, mais aussi le peu de valeur des travaux de microbiologie portant sur les affections cutanées ou sur le sang recueilli par piqûre du doigt. La plus grande partie des recherches ainsi pratiquées sont entachées d'erreur et doivent être tenues pour suspectes : on trouve presque toujours les mêmes microbes, et surtout un coccus à cultures blanches profondément ancré dans les couches épidermiques. Ce microbe est signalé à chaque instant dans les travaux des nombreux auteurs peu familiers avec les causes d'erreurs des recherches bactériologiques.

L'infection naturelle de la peau, c'est-à-dire sans blessure, se fait surtout par la voie des follicules pileux ; c'est ainsi que se développent la plupart des affections parasitaires du cuir chevelu ou de la barbe, les staphylococcies cutanées profondes (furoncle, anthrax) et beaucoup d'infections fort graves soit locales (phlegmons) soit à distance (lymphangites, adéno-phlegmons), soit même générales (septicémies et pyohémies) à la suite

. contact des mains avec des matières souillées ou putrides utopsies).

La défense de la peau est à la fois mécanique (cellules épidermiques cornées se renouvelant sans cesse et balayées avec les ...mes) et chimique (caractères de la sueur). On sait que l'acidité normale de la sueur s'oppose à l'inoculation de certains ...ophytons (SABOURAUD); cette inoculation est plus facile si on ...nd la sueur alcaline.

On conçoit ainsi comment les maladies parisitaires et microbiennes de la peau sont non seulement sous la dépendance de l'infection externes, mais surtout de l'état des humeurs et du milieu intérieur; tel impétigo, telle suppuration cutanée guérira par intervention sur le tube digestif ou l'état général alors que tous les soins d'antisepsie de la peau seront inutiles.

2 **Muqueuses des voies supérieures**. — Les muqueuses du type ectodermique se défendent comme la peau surtout par leur intégrité ; l'absence de couche cornée est compensée par la protection relative contre les traumatismes que leur crée leur situation (bouche, pharynx, orifice des fosses nasales). Mais les conditions d'infection sont incessantes (air, aliments) et l'humidité de ces cavités favorise la pululation des germes; on y trouve à l'état normal un grand nombre de microbes pouvant devenir pathogenes : pneumocoque (PASTEUR) streptocoque (NETTER, ...AL et BEZANÇON) pneumobacille, tétragène, sans parler des innombrables hôtes inoffensifs et peu étudiés. On peut trouver le bacille de la diphtérie (32 fois sur 100 pour LESIEUR) celui de la tuberculose dans le nez (STRAUS) ou sur les amygdales (CORNIL) chez sujets sains. Les infections buccales (stomatites), pharyngées (angines), sont très souvent des auto-infections ; les germes pathogenes ont sommeillé jusqu'au jour des conditions favorables. Ces conditions peuvent être simplement mécaniques (auto infections buccales et d'origine buccale chez les fébricitants, les hémiplégiques, etc., où le nettoyage buccal et insuffisant) Les modifications chimiques du milieu ont leur importance ; le plus bel exemple est celui du muguet. Le muguet buccal ne se développe guère que chez les sujets privés de leur

sécrétion salivaire (nouveau-nés, avant le fonctionnement des glandes salivaires ; vieillards et urémiques avec sécheresse de la bouche). On a cru que la salive agissait comme milieu impropre au développement du champignon du muguet.

3° Voie du tube digestif. — C'est peut-être la porte d'entrée la plus ordinaire et la plus dangereuse à cause de la fréquence des germes.

a. *Infection du tube digestif.* — C'est la voie la plus infectée à l'état naturel. D'après VIGNAL, SUCHDORF, l'homme rejette chaque jour de 30 à 50 milliards de microbes.

Dès la naissance le milieu digestif devient infecté. PASTEUR et DUCLAUX ont pensé que beaucoup de microbes sont nécessaires à la digestion surtout pour la cellulose. Cependant NUTTAL et THIERFELDER ont élevé de jeunes cobayes en mettant leur tube digestif à l'abri de tout germe. Mais SCHOTTELIUS n'a pu réussir l'expérience avec de jeunes poussins nourris aseptiquement pendant dix-sept jours ; ceux-ci se cachectisaient et auraient péri si on n'eut infecté alors leur nourriture avec des cultures provenant du tube digestif des poussins normaux, ce qui suffit à les rétablir. D'autre part, METCHNIKOFF a observé que des larves de mites, à tube digestif complètement stérile, croissent normalement. Mme METCHNIKOFF a pu faire développer des têtards en milieu aseptique. La question n'est donc pas résolue.

Quoi qu'il en soit, la concurrence vitale entre les innombrables microbes de l'intestin contribue probablement à la destruction de certains pathogènes. La flore intestinale est très variée, mais les travaux sur la détermination exacte des espèces rencontrées à l'état normal ou pathologique sont peu concluants à cause de la difficulté extrême et des causes d'erreur de ces recherches (grand nombre des espèces, variations incessantes du régime microbien du haut en bas du tube digestif alors que les matières fécales expulsées sont le plus souvent seules examinées).

b. *Variations du microbisme intestinal.* — Cette flore varie avec les conditions suivantes :

α) *L'alimentation* : Le régime lacté diminue le nombres des

microbes des selles à un soixante et onzième du taux normal (GILBERT et DOMINICI) ; le bacillus bifidus prédomine dans les selles du nourrisson nourri au lait de femme ; le coli-bacille augmente chez le nourrisson élevé au lait de vache.

2° *L'évacuation intestinale* : Les constipés ont des selles fétides et très riches en microbes ; les purgatifs réduisent les germes intestinaux au vingtième de chiffre normal (GILBERT et DOMINICI).

3° *Les antiseptiques intestinaux* : Ceux-ci peuvent être naturels, telle la bile dont le rôle est primordial (voy. p. 865). L'absence de bile rend les matières fétides. L'idée de l'antisepsie intestinale thérapeutique appartient à BOUCHARD ; elle a pour but de diminuer surtout les poisons intestinaux d'origine microbienne. Le benzo-naphtol diminue le nombre des microbes de près de 55 p. 100.

4° *Les maladies* : BARD a montré que l'hyperthermie diminue le nombre des coli-bacilles intestinaux. Les microbes spécifiques (fièvre typhoïde, choléra) pullulent naturellement dans les maladies spécifiques. HAWTHORN a étudié les variations de nombre et de virulences des streptocoques dans l'intestin des nourrissons ou des jeunes enfants morts d'entérite.

5° *Présence de germes pathogènes.* — Depuis quelques années l'attention a été attirée sur la présence du bacille typhique dans l'intestin en dehors de la fièvre typhoïde.

REMLINGER avait signalé la présence du bacille d'Eberth dans les selles de sujets sains. Plusieurs auteurs allemands contrecarrent ce fait. Ces divergences ont été expliquées par de récents travaux. Le bacille d'Eberth ne se trouve que chez les sujets sains qui ont approché ou soigné les typhiques et chez les anciens typhiques. Sur 482 convalescents KLINGER a trouvé 31 bacillifères, dont 8 après la sixième semaine. C'est là une source importante de contagion (KAYSER).

Mais ce qui est plus curieux, c'est la présence et la persistance pendant longtemps du bacille typhique dans la bile et les voies biliaires des convalescents et même pendant *plusieurs années après la fièvre typhoïde* (DUPRÉ, DAURIAC, EHRET et STOLZ, HANOT et KAYSER). Ces faits ont été observés surtout en cas de

lithiase biliaire ou de cholécystite tardives après la fièvre typhoïde. Outre le rôle du bacille d'Eberth dans la lithiase biliaire (GILBERT) ces observations démontrent que les voies biliaire peuvent constituer un réservoir de bacilles entretenant l'infection latente et rendant dangereuses les matières fécales du sujet. Bien des cas de fièvre typhoïde pour lesquels on ne trouve pas la source du contage ont pu avoir cette origine.

Normalement, de nombreuses autres espèces pathogènes habitent l'intestin : coli-bacilles, streptocoques, microbes anaérobies bien étudiés par ZUBER et VEILLON. Si ces microbes réussissent à franchir la barrière intestinale on a des infections péritonéales ou à distance dues à ces mêmes agents ; les anaérobies notamment donnent les collections putrides de l'abdomen ou de la plèvre. Le coli-bacille peut devenir pathogène ; pour RODET et ROUX il peut se transformer en agent de la fièvre typhoïde. L'exaltation de virulence des microbes intestinaux (de KLECKI, DIEULAFOY) serait la cause des infections herniaires, des appendicites, c'est-à-dire des inflammations de tous les points du tractus intestinal où la défense normale est entravée pour des raisons diverses.

d. *Défenses du tube digestif.* — Si la flore de l'intestin si riche en microbes pathogènes est normalement inoffensive cela tient aux moyens de défense naturelle dont les principaux sont les suivants :

α) *Antagonisme vital* des microbes entre eux au détriment des pathogènes plus différenciés et par conséquent plus sensibles.

β) *Sécrétions microbiennes* toxiques pour les microbes eux-mêmes (BIENSTOCK, TISSIER et MARTELLY).

γ) *Sécrétions normales bactéricides des muqueuses et des glandes digestives ;* le suc gastrique est légèrement bactéricide du moins pour certains microbes (voir page 865) ; cela n'empêche pas néanmoins les germes du typhus, du choléra d'arriver à l'intestin par la voie buccale. La bile est très antiseptique et diminue les putréfactions intestinales (voir p. 831 les expériences de TISSIER et ses élèves).

δ) *Rôle de barrière de l'épithelium intestinal* : on croyait autre-

ois que cette barrière n'était forcée que dans les cas pathologiques. Il semble bien à l'heure actuelle que pendant la digestion de nombreux microbes passent dans le sang et la lymphe.

Nocard et ses élèves ont montré la nécessité de ne saigner qu'à jeun les animaux destinés à la sérothérapie à cause de cette infection digestive normale.

Nicolas et Descos ont prouvé les premiers la présence des bacilles de Koch, vivants et virulents, des voies intestinales dans le chyle. Behring, Calmette et Guérin ont confirmé l'importance de ces faits en montrant la fréquence de la tuberculose d'origine intestinale.

Tchistowitch, Dobroklonski avaient déjà établi la possibilité de péritonite tuberculeuse par passage du microbe à travers un épithélium intestinal sain.

Ce passage est bien plus facile chez le jeune enfant ou animal dont la muqueuse épithéliale est plus perméable. D'où le danger surtout chez l'enfant des laits et aliments bacillifères pour l'infection tuberculeuse.

L'infection d'origine digestive se fait donc de deux façons principales : 1° par altération de la structure ou simplement de la vitalité de la muqueuse protectrice (par exemple : ulcération par corps étranger, hernie étranglée). Dans la hernie étranglée les microbes passent et pullulent dans le sac herniaire. Pendant l'agonie les microbes intestinaux passent en abondance dans le sang. M. Guiard, Metchnitkoff font jouer un grand rôle aux blessures produites par les vers ; 2° par passage des microbes sans aucune altération muqueuse (surtout au moment des digestions).

Le deuxième mode pathogénique est de beaucoup le plus intéressant et le plus fréquent ; il explique la tuberculose et les septicémies d'origine intestinale (par exemple : fièvre typhoïde). Nous discutons en détail page 300, l'origine intestinale de la tuberculose).

4° Voies respiratoires. — Il est généralement admis que les bronchites et les inflammations pulmonaires sont dues à une infection directe du point malade des voies respiratoires par

l'air infecté. Mais il faut savoir que beaucoup de pneumonies, broncho-pneumonies et souvent la tuberculose pulmonaire sont d'origine sanguine ou lymphatique, le microbe venant de l'intestin, de la bouche, etc. La muqueuse respiratoire est en effet très bien protégée contre l'infection aérienne : par le mucus agissant mécaniquement sinon par ses propriétés bactéricides, par les cils vibratiles de tout l'arbre aérien qui par leurs mouvements incessants chassent vers l'extérieur les particules étrangères. Aussi la richesse en microbes diminue progressivement du haut en bas de l'arbre respiratoire : l'air qui arrive aux alvéoles est pur. Mais précisément si l'air des alvéoles et l'air expiré sont bactériologiquement purs, c'est que tous les microbes ont été retenus en route. Ceux qui n'ont pas été détruits ou éliminés avec le mucus sont résorbés ; les uns infectent localement le point considéré (bronchite, pneumonie...), les autres passent dans le système sanguin ou lymphatique ; nous verrons plus loin ce qu'ils deviennent.

5° Voies génito-urinaires. — A la naissance, les voies génitales de la femme sont stériles ; elles se peuplent ensuite rapidement d'une flore très riche de saprophytes divers (WINTER, DŒDERLEIN, STROGANOFF, HALLE) aérobies surtout vers la vulve, anaérobies surtout au fond du vagin. Quant à la plupart des microbes artificiellement introduits ils sont rapidement détruits, il y a auto-purification (DŒDERLIN, MENGE, etc.,). Ce processus de défense naturelle est dû certainement en partie à la concurrence microbienne, les saprophytes ordinaires l'emportant sur les exogènes accidentels : en partie aussi aux sécrétions du canal génital agissant soit mécaniquement, soit par son acidité. En tout cas cette protection naturelle suffit normalement à empêcher l'infection au moment de l'accouchement, et les accoucheurs la préfèrent actuellement à une désinfection artificielle, ordinairement illusoire et parfois nuisible, du vagin (je parle pour les cas normaux).

Quant aux microbes spécifiques des affections vénériennes ils sont spécialement infectants soit à cause de leur résistance à ces moyens de défense, soit plutôt à cause de leur inoculation

directe à l'état maximum de virulence. Les excoriations des muqueuses ne sont pas nécessaires à cette inoculation : le germe franchit facilement la barrière épithéliale.

6° **Voies des canaux glandulaires.** — Sur le trajet des milieux infectés que nous avons étudiés (bouche, tube digestif, voies génitales, s'ouvrent une série de glandes dont l'inflammation est ordinairement le résultat de l'*infection ascendante* par les canaux d'excrétion, spécialement étudiée ces dernières années.

La protection normale de ces glandes s'excerce par deux moyens principaux. Le premier est l'écoulement naturel du liquide excrété qui balaye sans cesse le canal. Le type de ce mode de protection est celui de l'écoulement de l'urine qui rend déjà difficile l'infection des voies génitales à la vessie, puis aux uretères et au rein. Il en est de même pour les voies salivaires, biliaires, pancréatiques. Préobrajensky a montré expérimentalement que si l'on fait communiquer deux vases remplis, l'un d'une culture microbienne, l'autre de bouillon stérile, ce dernier reste indéfiniment stérile à condition qu'un écoulement continu soit assuré de celui-ci vers le vase infecté.

Un autre mode de protection est le pouvoir bactéricide de certaines sécrétions (acidité de l'urine, antisepticité de la bile).

Certaines glandes et leurs canaux d'excrétion restent ainsi normalement aseptiques : tels le rein et les voies urinaires.

Mais les modifications de l'acidité des urines, et la stagnation de celles-ci favorisent les infections urinaires. Quant aux voies biliaires leur richesse en germes diminue du duodénum au foie. Les conduits hépatiques et leurs ramifications dans le foie sont normalement stériles. On a cru longtemps qu'il en était de même des autres conduits biliaires sauf la partie voisine de l'intestin. D'après Gilbert et Lipmann on peut distinguer trois zones. La première comprend la moitié inférieure du cholédoque (flore aérobie et anaérobie abondante, colibacilles, entérocoques, etc.) ; la seconde est infectée uniquement par des anaérobies (moitié supérieure du cholédoque, vésicule et portion initiale des conduits hépatiques) ; la zone supérieure enfin est

normalement aseptique. Les diverses angiocholites résultent de l'infection par multiplication de ces germes. Nous avons vu qu'après la fièvre typhoïde le b. d'Eberth peut végéter longtemps dans les voies biliaires.

Les mêmes considérations s'appliquent au canal de Wirsung, au canal de Stiénon pour expliquer les infections canaliculaires ou glandulaires du pancréas ou de la parotide.

7° Rôle de la voie sanguine dans l'infection. — Comme nous le disions à propos du poumon, l'infection d'un organe ne provient pas toujours de la voie la plus directe en apparence, canaux d'excrétion pour les glandes, voies respiratoires pour le poumon, tube digestif pour le foie, le péritoine, etc. Chaque organe peut être infecté par deux voies principales : le milieu extérieur (c'est l'objet des paragraphes précédents) et le milieu intérieur, le sang.

La plupart des infections sont des septicémies (pneumonie, fièvre typhoïde) ou du moins amènent une invasion sanguine plus ou moins passagère. Tout organe peut ainsi être ensemencé ; si bien que beaucoup de maladies considérées comme exclusivement locales (pneumonie) peuvent être seulement la localisation d'une infection générale. D'autres fois la lésion locale commence (tuberculose pulmonaire) et donne ensuite une généralisation par voie sanguine (granulie).

Parfois, de prétendues complications ne sont que les localisations successives d'une même infection générale : par exemple une pneumococcie (ou septicémie à pneumocoques) se manifeste d'abord par une pneumonie, puis des arthrites, puis une méningite terminale.

8° Rôle des globules blancs et des ganglions dans l'infection. — Le rôle du globule blanc dans la défense des tissus contre l'infection sera étudié à fond (pages 779 et suivantes).

Ici nous voulons voir surtout son rôle dans la dissémination de l'infection. Les leucocytes se chargent de microbes pathogènes soit au foyer même d'une infection déjà déterminée, soit normalement à la surface des muqueuses ou dans les organes lymphoïdes.

Les muqueuses, très exposées à l'infection, sont le siège de mouvements incessants de leucocytes qui perforent les épithéliums pour se charger de particules solides, corps étrangers ou matériaux nutritifs, et de microbes. Ainsi, au niveau des alvéoles pulmonaires, les *cellules à poussières* (leucocytes chargés de particules grisâtres) englobent les microbes, les spores de moisissures (RIBBERT, LAEHR).

En certains points spécialement infectés des voies digestives les *amas folliculaires* constituent des réserves et des lieux de production de leucocytes ; tel le cercle de Valdeyer constitué au pharynx par les amygdales palatine, tonsillaires et les follicules de la base de la langue ; telles les plaques de Peyer de l'intestin grêle, les follicules clos du gros intestin, ceux de l'appendice (appelé par M. RENAUT un ganglion étalé en surface) et ceux de toutes les sous-muqueuses en général. Dans tous ces points, que l'on considère en général comme des lieux de défense, se passent plus actifs les phénomènes d'englobement des microbes par les leucocytes.

Qu'ils proviennent des muqueuses, de ces points folliculaires, ou simplement d'un organe infecté, les globules blancs peuvent être éliminés avec les sécrétions, le mucus des surfaces, ou bien ils rentrent dans la circulation lymphatique. Là ils peuvent détruire ces microbes (voir p. 779 la phagocytose), mais cette destruction n'est pas toujours complète. Le leucocyte transporte le germe virulent dans les ganglions, dans la rate, dans le sang. Dans les *ganglions* et la *rate* les germes morbides stationnent souvent, créant des réactions locales (adénites diverses, hypertrophie splénique) ou restant absolument silencieux. On trouve les bacilles de Koch dans les ganglions normaux de 10 p. 100 des sujets sains (PIZZINI). C'est ainsi que l'infection peut couver, pour ainsi dire, puis éclater brusquement lors d'une circonstance favorable, d'un fléchissement des défences organiques.

Sans doute les organes lymphoïdes sont des organes protecteurs et destructeurs des germes ; mais ils peuvent devenir aussi des *réservoirs d'infection*. Nous citerons les amygdales comme point de pénétration tout spécial du bacille de Koch, les ganglions scrofuleux comme réservoirs de germes tuberculeux, la

rate comme laboratoire de réserve de l'hématozoaire de l'impaludisme.

9° Difficultés pour reconnaître l'origine exacte de certaines infections. — Il ne faut pas croire que, pour une maladie déclarée et déterminée, il soit toujours facile de savoir quelle a été, dans le cas particulier, la porte d'entrée, et même quelle est la voie la plus ordinaire d'une infection donnée.

Cela importe pourtant beaucoup non seulement pour la pathogénie générale mais pour la prophylaxie.

Le meilleur exemple est celui de l'*origine habituelle de la tuberculose* en général et de la tuberculose pulmonaire en particulier. Les discussions sur ce sujet passionnent encore les chercheurs à l'heure actuelle.

A la suite des découvertes de VILLEMIN sur l'inoculabilité de la tuberculose, celles de CHAUVEAU sur la tuberculose par ingestion, et des recherches anatomo-pathologiques sur la tuberculose pulmonaire, on pensa en général que la tuberculose pulmonaire se produisait surtout par inhalation, la tuberculose intestinale et mésentérique par ingestion, et que l'envahissement secondaire du sang par les bacilles était rare et donnait la granulie. Aux arguments qui paraissaient de simple bon sens se joignaient des arguments histologiques soutenant que le tubercule débutait par la bronchiole et était bien d'origine respiratoire.

Cependant KOCH se fit le défenseur de la théorie sanguine : pour lui les lésions pulmonaires étaient causées par des bacilles véhiculés par le sang. Dans cette hypothèse, d'où provenaient les bacilles amenés par le sang?

D'autres soutenaient la voie lymphatique ; les bacilles étaient amenés au poumon par les lymphatiques. Les lésions des ganglions trachéo-bronchiques antérieures aux tubercules pulmonaires ou fréquentes en dehors de toute atteinte du poumon faisaient poser la question suivante : les ganglions trachéo-bronchiques sont-ils infectés par les bacilles venus des bronches et des alvéoles et ayant traversé celles-ci sans les infecter ; ou bien est-ce que, par voie rétrograde, les bacilles ne peuvent pas venir des ganglions pour infecter secondairement le poumon, et dans

ce cas d'où proviennent les bacilles qui ont primitivement infecté les ganglions ?

On oublia souvent que la question de la possibilité du développement de la tuberculose pulmonaire d'origine digestive avait été tranchée par les expériences de CHAUVEAU qui avait constaté sur ses animaux des lésions du poumon.

On ne tenait pas suffisamment compte aussi des données établies par M. ARLOING sur la marche progressive de l'infection lymphatique dans la tuberculose expérimentale du cobaye. Lorsqu'on inocule un cobaye sous la peau de la cuisse avec un produit tuberculeux, l'infection envahit progressivement tout le système lymphatique de bas en haut, atteint d'abord les ganglions inguinaux et lombaires, puis la rate, le foie et les ganglions retro-hépatiques, puis les ganglions trachéo-bronchiques et enfin le poumon en dernier lieu. Si la tuberculose est peu virulente, on peut n'avoir dans l'abdomen que des lésions insignifiantes ou même rien du tout, et seuls les ganglions trachéo-bronchiques sont pris ; enfin les poumons peuvent se tuberculiser à la suite des ganglions trachéo-bronchiques. Nous avons nous-mêmes constaté maintes fois ces faits et notamment ces derniers, en employant un virus très atténué.

La question de la porte d'entrée habituelle chez l'homme du virus tuberculeux fut reprise avec passion depuis des affirmations de KOCH en 1901 au Congrès de Londres sur la tuberculose bovine. Ce savant soutenait que la tuberculose des bovidés ne se transmet pas à l'homme et que notamment le lait des vaches tuberculeuses ne contamine pas l'enfant. Pour le prouver, en 1901 à Londres et en 1902 au Congrès de Berlin, il fit état de la prétendue rareté de la tuberculose intestinale de l'enfant, cette rareté devant témoigner du peu de fréquence de la contagion de la tuberculose par voie digestive. Les statistiques sur la fréquence de la tuberculose intestinale de l'enfant sont assez variables.

Mais ces arguments n'ont aucune valeur. DOBROKLONSKY avait déjà montré que la péritonite tuberculeuse de l'enfant peut être due au passage de bacille de Koch par la muqueuse digestive sans aucune lésion de celle-ci ; nous avons vu plus haut que c'est là un fait général pour bien des microbes (p. 295). J. NICOLAS et

Descos prouvèrent expérimentalement qu'après l'ingestion de bacilles de la tuberculose ceux-ci passent vivants et virulents dans le chyle. Par conséquent ils peuvent envahir le système lymphatique et sanguin et aller ensuite se localiser bien loin de leur point de départ.

Tous ces faits réunis montraient la possibilité de la tuberculose des différents organes et du poumon d'origine digestive.

Behring et Calmette sont les champions de la théorie de l'*origine intestinale habituelle de la tuberculose* et de sa localisation pulmonaire. Pour tous deux, le danger du lait et des aliments tuberculigènes est très grand. Mais pour Behring la tuberculisation par voie digestive se produit surtout chez le jeune animal et l'enfant dont l'intestin est spécialement perméable ; pour lui l'adulte ne s'infecte pas par le tube digestif et les tuberculoses de l'âge avancé proviennent de lésions latentes, dont l'origine est dans une contamination pendant l'enfance. Calmette soutient également la contagion très facile et fréquente chez l'enfant et le jeune animal, mais il montre que le même phénomène se produit chez l'homme ou l'animal adulte et avec cette circonstance aggravante que l'infection gagne rapidement le poumon. Chez l'adulte les ganglions de l'abdomen laissent facilement passer les bacilles sans réagir ; chez le jeune animal au contraire les ganglions mésentériques présentent une autre structure que chez l'adulte, réagissent très facilement et là se passe la première étape de l'infection tuberculeuse laquelle manque chez l'adulte ; ceci est bien en rapport avec la fréquence des adénites mésentériques (le carreau) des péritonites chez l'enfant. Quoi qu'il en soit de cette légère divergence entre les deux principaux champions qui ont repris contre Koch la défense de la théorie intestinale, deux points sont acceptés actuellement par tous : 1° La contagion respiratoire est certaine ; 2° La contagion intestinale est fréquente, plus peut-être qu'on ne l'entend généralement, surtout chez l'enfant, et le danger du lait bacillifère est très grand.

Cette discussion et ces divergences montrent toutes les difficultés que l'on peut avoir à déterminer l'origine d'une infection.

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE DE L'INFECTION

MODES D'ACTION DES AGENTS INFECTIEUX

L'infection est une lutte entre les cellules de l'organisme et les cellules microbiennes. Les microbes virulents agissent par eux-mêmes et par leurs toxines; l'organisme résiste plus ou moins bien à cette invasion, à cet ensemencement, c'est le terrain. Nous étudierons dans ce chapitre : 1° le *microbe et sa virulence*; 2° *les toxines*.

L'étude plus intime de la lutte cyto-microbienne, ne pourra être faite qu'avec l'anatomie pathologique et la physiologie pathologique de l'infection (voir IIe et IIIe partie).

Quant à l'influence du *terrain*, c'est-à-dire des propriétés et réactions spécifiques ou individuelles du sujet vis-à-vis de l'infection, voir : Ire partie, *Le sujet;* IIIe partie, *L'immunité*.

ARTICLE PREMIER

LE MICROBE ET LES VARIÉTÉS DE VIRULENCE

Le mot *microbe* (Sédillot, 1878), est pris ici dans son sens le plus large : être vivant infiniment petit (végétal ou animal, bactérie ou protozoaire) agent pathogène des maladies infectieuses.

§ 1. — Virulence en général, ses variations

1° **Définition, variabilité.** — La virulence d'un microbe est constituée en somme par son pouvoir pathogène. Les *virus* sont

les agents pathogènes des maladies infectieuses; nous avons résumé (p. 211) comment, depuis PASTEUR, s'était précisée la notion de la nature *corpusculaire* et *animée* des virus.

Un microbe peut être virulent (pathogène) ou non (saprophyte); dans le premier cas il a une action morbide sur le fonctionnement et la vie des cellules de l'organisme; dans le second il vit dans la nature ou dans l'organisme en simple parasite inoffensif.

Il ne faut pas oublier que *la notion de virulence est toute relative;* une fois le microbe introduit dans le milieu organique, après les premières barrières franchies (voir chap. II les défenses extérieures de l'organisme), le microbe est dit virulent s'il cause des troubles morbides; mais ceci ne tient pas rien qu'à lui et dépend des défenses cellulaires, de la nature du terrain. En langage mathématique, la virulence ne pourrait être représentée que par le rapport : $\frac{\text{Action pathogène du microbe.}}{\text{Résistance de l'organisme.}}$ et non par un chiffre absolu.

En d'autres termes on ne devrait pas dire : « tel microbe est virulent », mais bien : « tel microbe est virulent pour telle espèce et dans telles conditions données ».

Un germe peut être très virulent pour une espèce réceptive et pas pour telle autre réfractaire; il peut être virulent pour un sujet d'une espèce et pas pour un sujet de même espèce mais immunisé; bien plus, un microbe sera virulent aujourd'hui et ne le sera plus demain; saprophyte un jour il sera pathogène l'autre. En un mot la *virulence est variable*, plus ou moins selon les espèces microbiennes; c'est une propriété contingente du microbe. *On ne peut la considérer en dehors de lui*, et c'est la base de la doctrine pastorienne de ne pas concevoir un virus en dehors d'une cause animée; mais on peut et doit concevoir le microbe comme pourvu ou privé de virulence selon les circonstances dont beaucoup nous sont actuellement connues.

2° Échelle de virulence, pathogènes et saprophytes. — a. *Microbes saprophytes.* — Un grand nombre de microbes, dits saprophytes paraissent *dépourvus de virulence* pour tout animal. Mais cela n'est pas absolu; on peut par des artifices les rendre virulents. CHARRIN et DE NITTIS ont rendu virulent pour le

lapin le *bacillus subtillis*, un des saprophytes les plus répandus et les plus inoffensifs de la nature. VINCENT a rendu virulent le *bacillus mesentericus vulgatus*, et LESIEUR les bacilles pseudo-diphtériques, à la suite de plusieurs passages intra-péritonéaux dans les sacs de collodion.

b. *Microbes indifféremment saprophytes et pathogènes.* — Certains microbes ont une virulence très variable, souvent passagère, et tantôt vivent en saprophytes, tantôt déterminent des maladies. Le pneumocoque, les cocci de l'érysipèle et de la suppuration vivent en saprophytes dans la bouche, sur la plupart des muqueuses ; le bacille coli est un hôte normal très abondant dans l'intestin de tout sujet dès quelques heures après sa naissance. Dans certaines circonstances (exaltation du microbe par des associations morbides ou autres causes, affaiblissement de l'organisme) ces cocci détermineront : pneumonie, angine, érysipèle, phlegmon, etc..., le bacille coli donnera : péritonites mortelles, infections urinaires, pleurésies, etc... Ces microbes acquièrent très facilement la virulence et la perdent de même.

c. *Microbes virulents.* — Enfin d'autres microbes *paraissent toujours virulents*, à des degrés d'ailleurs variables ; tels le bacille du tétanos, le bacille du charbon. Cependant PASTEUR, CHAUVEAU ont pu obtenir des cultures de charbon de virulence très atténuée (vaccins). PASTEUR appelait *virus fixes*, certains virus spécialement stables et ne se modifiant pas d'eux-mêmes ; ceux de la rage, de la vaccine, du rouget. Mais on sait que dans certaines circonstances ces virus eux-mêmes s'atténuent.

En somme il y a des *microbes ordinairement virulents*, et d'autres *ordinairement saprophytes* ; mais il n'y a rien d'absolu et la question du saprophytisme est discutée pour les virus qui paraissent les plus redoutables. Ainsi pour le bacille de la tuberculose se pose la question de sa vie saprophytique dans la nature : il est fort possible que certains bacilles acido-résistants, non pathogènes dans les conditions ordinaires, ne soient que des formes très répandues et saprophytiques du redoutable bacille de Koch. (PAUL COURMONT et POTET).

En dehors de la nature, les microbes les plus spécifiquement virulents peuvent se rencontrer à l'état saprophytique chez

l'homme sain. Le bacille de Koch se rencontre dans les fosses nasales (STRAUSS) sur les amygdales, dans les ganglions (PIZZINI) des gens sains. Des recherches récentes ont montré que le vibrion du choléra et le bacille de la fièvre typhoïde (REMLINGER, LENTZ) se trouvent en abondance et pendant longtemps dans l'intestin des sujets sains qui approchent les cholériques ou les typhiques. Ces notions sont fort importantes ; elles expliquent la prétendue spontanéité morbide des infections et des épidémies ; le danger que peuvent faire courir les excréments de gens non malades ; enfin elles montrent que nous pouvons héberger les hôtes les plus dangereux. Or ces germes vivent en véritables saprophytes sans créer ni maladie, ni réaction organique, car le sérum de ces sujets est dépourvu des propriétés qu'il acquiert dans l'infection (pouvoir agglutinant par exemple).

d. *Résumé.* — On peut envisager tous ces faits de la façon suivante :

α) Il y a des germes tellement virulents que, dès leur introduction dans l'organisme (d'une espèce sensible), ils *produisent presque fatalement l'infection* (rage, charbon, tétanos) et souvent à des doses extrêmement faibles.

β) Il y a au contraire des germes tellement peu virulents (*saprophytes*) qu'ils ne peuvent forcer les défenses extérieures de l'organisme, ou que, s'ils sont introduits, ils sont immédiatement détruits par les cellules (b. subtilis). *Il faut des circonstances exceptionnelles, souvent artificielles pour qu'ils soient virulents.*

γ) Entre ces deux extrêmes se place le plus grand nombre des microbes pathogènes ; *saprophytes inoffensifs ils deviennent virulents par des causes habituelles et naturelles* (dépression de l'organisme, sujet moins résistant, association microbienne, etc. Nous citerons : les cocci de la suppuration et de l'érysipèle, le bacille coli, le pneumocoque, etc.

3° Variations du mode de virulence. — Les virus diffèrent entre eux, non seulement par leur degré, mais par leur mode de virulence.

a. *Microbes indifférents.* — Il y a des microbes « *bons à tout faire* ». Suivant le mode d'introduction, la résistance du

sujet... ils feront indifféremment : suppurations, angines, pleurésies, bronchites, pneumonies, etc. Le pneumocoque donne non seulement la pneumonie, mais des angines, des pleurésies, des arthrites, des méningites... Le streptocoque donne l'érysipèle, la fièvre puerpuérale, des angines, des pneumonies, des pleurésies, etc. Le staphylocoque donne soit des inflammations chroniques, soit des suppurations de n'importe quel organe, soit des septicémies.

b. *Microbes spécifiques.* — Certains germes au contraire déterminent toujours la même *espèce* d'infection : microbes du tétanos, de la rage, de la syphilis, du charbon.

Les uns sont étroitement *spécifiques*, déterminant toujours le même tableau symptomatique et les mêmes lésions bien différenciées (rage, tétanos, syphilis) qu'aucun autre agent ne reproduit.

Les autres sont moins étroitement spécifiques ; ils déterminent bien d'ordinaire un tableau symptomatique spécial (gonocoque par exemple mais ils ne sont pas les seuls à le déterminer (gonorrhées sans gonocoques) et peuvent donner des lésions et affections d'allure banale que causeraient aussi bien d'autres agents (endocardites, méningites...) Certains germes considérés autrefois comme spécifiques ne le sont pas au sens strict du mot : le bacille de la tuberculose n'est pas le seul à former des tubercules et il donne des lésions non tuberculeuses (septicémies, lésions fibreuses banales, tuberculose inflammatoire de Poncet) ; cependant ce bacille donne le plus souvent des tubercules et pratiquement est le principal agent des tuberculoses ; il est spécifique dans un sens large. Le bacille du charbon est ordinairement spécifique (pustule maligne, ou charbon généralisé) et cependant peut donner des pleurésies qui n'ont de spécial que leur étiologie.

§ 2. — Variations de virulence pour un virus donné

Ne considérant plus les virus en général, mais un virus donné, nous allons voir les variations dans le mode et le degré de virulence.

1° Variations dans le mode de virulence, ses causes. — Ces variations concernent non seulement les microbes « bons à tout faire » mais certains de ceux qui sont dits spécifiques. Le streptocoque peut donner l'érysipèle ou la fièvre puerpuérale, ou des suppurations. Le bacille de Koch donne la tuberculose pulmonaire, mais aussi la tuberculose de tous les organes (pleurésies, méningites, adénies, tumeurs tuberculeuses de l'intestin...) mais encore des lésions multiples non tuberculeuses (au sens anatomo-pathologique) ; fibroses diverses, néphrites, endocardites, rhumatisme chronique de Poncet, etc. Les causes de ces variations sont multiples.

a. *Rôle du terrain.* — Nous le verrons plus loin (Art. III)

b. *Rôle de la porte d'entrée.* — La clinique et l'expérimentation ont prouvé ce rôle. Le streptocoque de Fehleisen introduit sous la peau (grattage chez l'homme, inoculation de culture, sous la peau de l'oreille chez le lapin) donnera un érysipèle typique : introduit dans les veines (utérus des nouvelles accouchées, inoculation intra-veineuse à l'oreille chez le lapin) il produira une infection générale, fièvre puerpuérale ou septicémie expérimentale). Le charbon inoculé par piqûre d'une mouche donne la pustule maligne ; absorbé par la respiration (trieurs de laines) il déterminera une pneumonie.

c. *Rôle de l'adaptation.* — C'est un point encore peu connu. Un germe peut s'adapter à un mode d'infection déterminée, *ou* à un organe. Un microbe provenant d'une méningite ou d'une endocardite reproduira chez l'homme une méningite ou une endocardite. Cela se voit surtout pour les germes indifférents : cocci, streptocoques. Josserand et G. Roux en ont publié un des premiers cas (endocardite humaine produite par un coccus qui reproduisit une endocardite de même nature chez le lapin). Roger a publié des faits analogues.

Cela est vrai encore pour les germes dits spécifiques. Nous avons montré avec Tixier et Bonnet que le bacille de Koch provenant d'une adénie avait acquis une sorte de préférence pour le tissu lymphatique, et après avoir infecté presque exclusivement chez un sujet toute la série des ganglions et des organes lymphatique, avait reproduit une véritable adénie tuberculeuse du

cobaye. BEZANÇON et LABBÉ ont repris cette idée avec quelques faits nouveaux.

On peut donc penser que certains germes acquièrent ainsi par adaptation *à un tissu* une sorte de *spécificité acquise*. Cela expliquerait les épidémies de méningites à pneumocoques, de grippe à forme spéciale (pulmonaire ou intestinale). Ce n'est qu'une des formes de l'évolution incessante du protoplasma pathogène avec fixations temporaires dans cette évolution.

d) *Rôle de l'intensité de virulence.* — Un virus donnera des lésions locales ou générales, une simple adénite ou une septicémie selon l'intensité du virus. C'est ce que nous allons voir.

2° Variations dans le degré d'intensité de la virulence. — Un même microbe peut donner des infections *aiguës, chroniques* et *atténuées*, et pour chacune d'elles des *lésions locales* ou *générales*. Tout ceci peut dépendre de la dose (*quantité*) ou de l'intensité (*qualité*) du virus.

A. INFLUENCE DE LA QUANTITÉ DE VIRUS. — C'est surtout l'expérimentation qui la démontre.

Pour les microbes très virulents la dose n'a qu'une importance relative, et il suffit, *en théorie*, d'un seul microbe pour produire l'infection. Prenez 0cc,01 de culture virulente de tétanos, diluez-la dans un litre d'eau, prenez 1 centimètre cube de cette dilution et inoculez-la à un cobaye ; l'animal mourra avec le tétanos. De même un streptocoque très exalté tuera le kilogramme de lapin au cent milliardième de centimètre cube.

Pour un saprophyte absolu la dose n'a aucune importance ; quelle qu'elle soit il n'y a pas d'infection.

Pour un microbe moyennement virulent l'intensité de l'infection dépendra de la dose inoculée.

La quantité du virus a donc son importance, et dans l'organisme infecté la multiplication incessante des germes est un des premiers facteurs de la virulence, surtout dans les maladies septicémiques : le charbon en est le type. La septicémie (envahissement du sang par les microbes) est justement la manifestation de la victoire des bactéries sur l'organisme. Presque toutes les

maladies sont septicémiques à un moment donné (fièvre typhoïde, pneumococcies) mais souvent le sang se débarrasse rapidement de ses hôtes morbides (rôles des globules blancs, des organes filtrants ou de défense, ou éliminateurs) ; si au contraire la septicémie persiste c'est un signe de défaite (dans la pneumonie par exemple).

D'autre part, même les maladies habituellement septicémiques (charbon) peuvent être localisées (pustules malignes, pleurésies charbonneuse) et le demeurer si les défenses locales de l'organisme ont arrêté la multiplication des germes.

Si nous considérons, non la multiplication des germes *in vivo*, mais la quantité de ceux qui sont introduits dans les conditions ordinaires de l'infection, nous voyons que la question de nombre n'est toujours pas indifférente. Un nourrisson alimenté au lait de vache pourra absorber de temps en temps quelques bacilles tuberculeux et rester indemne ; mais s'il absorbe tous les jours des milliards de bacilles (comme cela est facile s'il boit le lait non stérilisé d'une vache très tuberculeuse) il finira presque fatalement par être infecté. Un champ, même peu fertile, finit par porter moisson s'il est indéfiniment ensemencé. D'autant plus que, pour la tuberculose notamment chaque ensemencement prépare le terrain et que les *infections répétées* peuvent être plus dangereuses que les doses massives.

B. Influence de la qualité du virus. — Cependant, pour continuer notre comparaison, le nombre des graines a relativement peu d'importance, à côté de la qualité de ces graines et des propriétés du terrain. Les *infections aiguës* sont fonction surtout de la virulence du germe plutôt que du nombre ; les *infections chroniques ou atténuées* sont fonction surtout de l'*atténuation* des germes morbides (et de la résistance du terrain).

a. *Infections atténuées et exaltées*. — Le nombre n'est donc pas tout dans l'infection ; la qualité du virus est d'importance au moins égale.

On peut voir de petites doses d'un virus produire des lésions atténuées, mais celles-ci sont surtout dues aux virus atténués.

4° Arloing a démontré, contre l'opinion de Strauss, que dans la tuberculose la qualité prime la quantité. Les tuberculoses atténuées ne sont pas dues à la rareté des germes, mais à l'atténuation de ceux-ci. Les lésions de tuberculose humaine atténuées chirurgicales, scrofulose, Arloing, ou médicale, J. Courmont et Dénis) ne tuberculisent pas le lapin (animal assez résistant à la tuberculose) *quel que soit le nombre des bacilles inoculés*, et tuberculise très bien le cobaye (animal très sensible).

b. *Atténuation et exaltation artificielle des virus.* — Si dans l'expérience précédente on reprend les lésions tuberculeuses produites chez le cobaye et qu'on les inocule en série, par passages successifs de cobaye à cobaye, on arrive au bout d'un certain nombre de passages par l'animal sensible, à exalter le virus tuberculeux au point qu'il puisse tuberculiser le lapin. Ces expériences (Arloing) montrent :

1° Que le caractère bénin des lésions humaines ne tient pas à la rareté des bacilles, mais bien à leur atténuation. Ce qui le prouve aussi, c'est que dans la granulie humaine très virulente on trouve extrêmement peu de bacilles, alors qu'on peut en trouver beaucoup dans les crachats de certaines tuberculoses pulmonaires très bénignes :

2° Que l'exaltation du virus tuberculeux peut s'obtenir par passages successifs sur un animal sensible.

c. *Méthodes d'exaltation de la virulence.* — La plus employée, due à Pasteur, est celle-ci : *passage du virus en série.* On inocule un animal très sensible avec une dose mortelle de virus ; on inocule un second animal avec les lésions ou les humeurs du premier ou les cultures qu'on en obtient, et ainsi de suite. On peut arriver ainsi à une virulence telle qu'un seul microbe suffise à l'infection ; mais souvent on ne dépasse pas un certain point de virulence.

On peut aussi faire des *passages par animaux d'espèce différente.* Le bacille du rouget est plus virulent pour le porc après avoir passé par le pigeon (Pasteur).

Une méthode fort ingénieuse est celle des *sacs de collodion*, appliquée par Pekelharing, Sanarelli, Petruchky, Roux et Metchnikoff. On enferme les microbes dans des sacs de collodion

hermétiquement fermés et on les place dans le péritoine d'un animal choisi. Les humeurs de cet animal (vis-à-vis duquel on veut adapter la virulence du germe) passent facilement à travers le collodion et nourissent les germes, tandis que les leucocytes ne peuvent y pénétrer et détruire les microbes. On reprend le sac au bout de quelques jours, on réensemence la culture dans un nouveau sac qu'on enferme dans un nouvel animal et ainsi de suite. Le microbe devient virulent pour l'espèce considérée. C'est ainsi que NOCARD a rendu virulent pour les mammifères le bacille de la tuberculose des poules.

In vitro, on peut aussi exalter et conserver la virulence des microbes en les cultivant sur certains milieux : sérum humain, liquide d'ascite (streptocoque), gélose au sang, sérum de lapin jeune (pneumocoque) milieux salés (pneumocoque, GILBERT et CARNOT).

La *voie d'inoculation* ou d'introduction naturelle du virus est très importante dans l'infection et les effets de la virulence. Nous avons vu que le streptocoque inoculé sous la peau du lapin donne une *lésion localisée et atténuée* tandis qu'injecté dans le sang il donne une *infection aiguë et généralisée*.

La *localisation* d'une infection est souvent la résultante du mode et du point d'inoculation, et toujours la preuve d'un affaiblissement de virulence.

Aussi l'injection intra-veineuse avec reprise ultérieure du microbe dans le sang est un procédé d'exaltation de virulence.

c. *Virus atténués, modes d'atténuation.* — Dans la nature les virus s'exaltent par passage de sujet à sujet, par des conditions accessoires de température, humidité, etc...

Mais les conditions d'atténuation des germes sont nombreuses aussi. La chaleur, le soleil, la dessiccation, l'aération sont les principaux agents d'atténuation naturelle.

La preuve expérimentale en a été donnée avec application à la préparation des *vaccins* (ou virus atténués).

C'est en 1880 que PASTEUR découvrit le premier mode d'atténuation des cultures, par *simple vieillissement* de celles-ci. En 1881, il fabriquait des vaccins contre le charbon en soumettant les cultures de ce bacille à une température dysgénésique

— 42°,5) ; l'atténuation des cultures ainsi obtenues se transmet de générations en générations.

Toussaint (1880), Chauveau, Arloing, Cornevin et Thomas obtinrent des vaccins par atténuation des cultures ou des humeurs virulentes par la *chaleur*.

La *dessiccation* a été employé par Pasteur et Roux pour l'atténuation du virus rabique, l'oxygène comprimé par Chauveau (du charbon) ; Arloing a employé la *lumière*, Roux et Chamberland les antiseptiques.

Le *passage par l'animal* résistant peut atténuer un virus. Le bacille du rouget est moins virulent pour le porc après passage par le lapin, alors qu'il l'est davantage après passage sur le pigeon.

3° Variations de localisation, infections locales et générales. — Nous avons vu que les infections généralisées viennent surtout de la virulence extrême du germe et de la porte d'entrée.

Inversement la *localisation des infections* tient surtout à l'atténuation du germe et quelques autres causes. Avec un germe atténué les chances de localisations sont plus grandes. Le mode d'introduction peut favoriser la localisation ; la voie cutanée et lymphatique permet une localisation plus facile grâce aux barrages ganglionnaires de défense ; la voix sanguine donne plus facilement l'infection généralisée.

Cependant nous savons que les organes retiennent et filtrent en quelque sorte les germes soit par processus de défense, soit au contraire par arrêt au point le moins résistant.

Il y a des organes d'élection pour telle ou telle infection, que cela tienne à la structure et au rôle de l'organe ou à la spécificité du germe. Le pneumocoque donnera le plus souvent la pneumonie, et le bacille diphtérique la fausse membrane pharyngée.

Parfois il y aura localisations successives de l'infection, ou plutôt généralisation progressive, mais par étapes régulières. Le plus bel exemple est celui de la tuberculose expérimentale du cobaye (Arloing) après inoculation sous la peau de la cuisse. La première lésion est le chancre local, puis surviennent les adénites inguinales, lombaires, puis rétro-hépatiques ; puis les organes lymphoïdes abdominaux (rate et foie) sont envahis, et

enfin les organes thoraciques (poumons) ; si au contraire l'inoculation a été rétro-auriculaire, les ganglions voisins puis les poumons sont pris les premiers.

Le traumatisme, ou bien l'état de moindre résistance d'un organe (lésion antérieure) détermineront souvent la localisation anormale d'une infection généralisé.

4° Action de l'infection sur l'infection. — Une infection antérieure ou contemporaine peut agir sur une autre infection.

S'il s'agit du même virus, une infection antérieure peut vacciner ou au contraire favoriser la seconde (voir toxines et vaccination).

S'il s'agit de virus différents, une infection antérieure prédispose souvent à l'infection au second virus. Beaucoup de maladies, certaines fièvres éruptives, rougeole, variole (LANDOUZY) prédisposent à la tuberculose.

Quant aux infections associées, les exemples sont fréquents de leur exaltation l'une par l'autre. L'exemple le plus classique est celui du bacille de Lœfler et du streptocoque dont l'association donne les angines les plus infectantes. Les pyogènes vulgaires favorisent l'éclosion du tétanos.

ARTICLE II

MODES D'ACTION DU MICROBE, TOXINES

Nous concevons actuellement la virulence des microbes comme résultant : *a*) de l'action vitale du microbe lui-même ; *b*) de l'action des produits toxiques (toxines) qu'il sécrète et qui peuvent agir en dehors de lui ; soit autour de lui ; soit à distance, le microbe vivant restant localisé (tétanos) ; soit même en l'absence du germe vivant, et en dehors de lui (preuve par les inoculations expérimentales de toxines pures).

§ 1. — ACTION DIRECTE DU MICROBE

Ce fut la première hypothèse sur le rôle pathogène des microbes. PASTEUR pensait d'abord que les infiniment petits

agissaient par eux-mêmes pour produire les maladies, par action vitale directe. Les premières maladies infectieuses étudiées à ce point de vue étaient en effet des septicémies, avec multiplication effrayante des germes : charbon, rouget, choléra des poules. Il paraissait naturel de tout attribuer à la présence et la pullulation des germes dans l'organisme.

1° Action vitale du microbe. — De fait, la vie du microbe dans le milieu intérieur, sang ou organes, ne peut se passer sans altérer ce milieu ; il y a lutte entre le parasite lui-même et les cellules, surtout les cellules sanguines ; les uns ou les autres succombent. Cette lutte constitue la maladie. C'est en quelque sorte la guerre préhistorique, le corps à corps.

C'est la *théorie parasitaire* au sens un peu grossier du mot ; on conçoit le microbe comme agissant surtout par sa présence, par les troubles mécaniques qu'il cause, par les matériaux nutritifs qu'il dérobe aux cellules vivantes.

Pasteur pensait d'abord que le bacille du charbon agissait en empruntant l'oxygène des hématies, et, en cas de survie vaccinait l'organisme (virus atténués) en enlevant à celui-ci une substance indispensable à la vie du microbe (*théorie de la soustraction*).

A ce moment, l'*École lyonnaise* (Toussaint, Chauveau) luttait au contraire pour la *théorie de l'addition*, c'est-à-dire de la formation de produits nouveaux d'origine microbienne, soit toxiques, soit surtout vaccinants ; nous verrons l'extension qu'à pris cette conception des produits toxiques.

En réalité l'action directe du microbe est certaine mais bien moins importante que celle de ses toxines.

Un type d'infection où le parasite semble agir par lui-même est l'impaludisme ; on suit le développement de l'hématozoaire dans le globule rouge, empruntant à celui-ci son oxygène et son pigment et le dépouillant complètement jusqu'à ne plus lui laisser que l'enveloppe. Ici la lutte cyto-microbienne est prise sur le vif ; le premier stade de la maladie semble bien être la destruction de la cellule sanguine par le parasite.

Cette lutte élémentaire s'effectue d'ailleurs probablement, elle

aussi, par des substances toxiques immédiatement sécrétées par l'hématozoaire dans le globule rouge. Aux degrés inférieurs d'organisation les êtres pathogènes semblent n'agir que par leurs sécrétions. A vrai dire, si l'on pousse le problème à fond, toute cellule n'agit que par des processus chimiques, par des fermentations qui se passent en elles ou en dehors d'elles, à son voisinage ou au loin.

Nous verrons à propos de l'immunité le mécanisme plus intime de l'action réciproque du microbe sur la cellule et de la cellule (surtout le leucocyte) sur le microbe ; et nous verrons que chaque élément agit par des produits formés en lui et sécrétés ou non en dehors de lui, des ferments principalement. Le leucocyte agit sur le microbe par un ferment digestif, la *cytase*, à l'aide duquel il le digère ; ce ferment peut rester dans le leucocyte (théorie de METCHNIKOFF) et c'est à son intérieur que se passe la *phagocytose*, ou bien être excrété au dehors, dans le plasma, (théorie de BÜCHNER) et c'est là que se passent les actions bactéricides, en dehors du leucocyte. De même, le microbe agit soit par des ferments qui restent en lui (action pathogène directe du corps microbien) soit par des ferments solubles excrétés (toxines microbiennes). Enfin par le simple fait de sa vie et de ses combinaisons aux substances nutritives du milieu de culture ou du milieu vivant parasité, le microbe rejette des produits excrémentitiels nocifs soit pour lui-même, soit pour les cellules de l'organisme infecté.

On peut donc résumer dans le tableau ci-contre la genèse des accidents pathologiques causés par la vie du microbe.

2° Classification des microbes suivant leur action. — Tous ces modes d'action pathogène sont souvent confondus chez le même microbe. On peut cependant diviser ceux-ci suivant l'action prédominante lorsqu'elle est connue.

a. *Microbes agissant surtout par leurs toxines.* — Ceux-ci restent en général isolés, localisés ; ils agissent à distance, à longue portée pour ainsi dire, dédaignant le corps à corps ; ils ne donnent pas de septicémies.

Le type en est le bacille du tétanos qui reste cantonné dans la

plaie et dont les effets terribles sur le système nerveux sont dus à sa toxine sécrétée sur place et seule diffusée dans l'organisme. Le bacille diphtérique cause un processus local, la fausse membrane, qui peut tuer mécaniquement (croup), mais qui agit surtout par intoxication générale (diphtéries hypertoxiques) et même souvent lorsque le processus local est terminé (paralysies tardives).

	CORPS INFECTÉ
Le *m. se nourrit* et par conséquent emprunte des matériaux nutritifs au milieu ambiant (artificiel ou corps vivant).	Désorganisation des cellules envahies. Absorption de fer, d'oxygène, etc., enlevés à la cellule.
Comme toute cellule vivante le microbe rejette des *produits excrémentitiels* nuisibles :	
Soit aux cellules.	Toxines.
Soit à lui-même	Produits vaccinants. Produits bactéricides.
Comme toute cellule vivante et notamment comme les leucocytes le microbe *sécrète des ferments* :	
Soit renfermés en lui.	Endotoxines ou toxines protoplasmiques.
Soit rejetés au dehors	Ferments solubles. Exotoxines.

b. *Microbes agissant surtout par leur présence.* — Ceux-ci produisent soit des lésions locales, soit des infections généralisées, tel le bacille du charbon ; mais le processus pathogène essentiel semble presque nécessairement lié à leur présence. Ce sont surtout les microbes des inflammations et des septicémies.

Certains donnent presque uniquement des septicémies : choléra des poules, rouget du porc par exemple, pasteurelloses en général. La lésion locale n'existe pas, ou nous échappe ; la maladie semble liée surtout à la pullulation des germes.

D'autres donnent selon les circonstances une lésion locale seule (panaris, phlegmon suppuré, furoncle, anthrax, dus au staphylocoque ; érysipèle dû au streptocoque), ou une infection généralisée avec septicémie (fièvre puerpuérale due au streptocoque ; staphylococcies ou pneumococcies généralisées).

La localisation ou la diffusion de l'infection est due elle-même aux causes secondaires que nous avons vues page 307 (porte d'entrée, virulence atténuée ou exaltée...) mais toujours le microbe est présent au point lésé.

c. *Microbes agissant par eux-mêmes et par leurs toxines.* — En réalité ils rentrent presque tous dans cette catégorie. Ceux de la catégorie précédente, bien qu'agissant par leur présence, agissent aussi et en même temps par leurs toxines. Celles-ci sont peut-être davantage liées à la présence du microbe, mais peuvent aussi diffuser et porter leur action au loin. Les névrites toxiniques, les troubles fonctionnels d'intoxication ne sont pas l'apanage des microbes agissant surtout par leur toxine (catégorie *a*). En réalité, la plupart des microbes agissent par eux-mêmes et par leurs toxines, mais tantôt il semble que l'ubiquité du microbe soit nécessaire pour ses effets pathogènes (septicémies vraies catégorie *b*), tantôt que sa localisation ne soit pas un obstacle à ce qu'il produise des effets locaux et généraux. C'est surtout une question de porte d'entrée et de virulence.

Fig. 54.
Préparation du sang d'une souris charbonneuse, montrant la pullulation des bacilles.

3° Action des corps microbiens. — En tout cas il est indiscutable à l'heure actuelle que le *corps microbien lui-même* est agent actif ou passif des processus anatomiques et toxiques. Nous ne considérons même plus ici une action vitale, c'est-à-dire les processus envisagés plus haut et causés par le fonctionnement

même du microbe vivant, mais bien un rôle passif du protoplasma microbien même inerte.

En effet : les *corps microbiens même morts* ont un rôle pathogène. Des bacilles de Koch tués par la chaleur pourront donner des tubercules et des phénomènes d'intoxication. Mais nous étudierons ces effets, suivant l'usage actuel, avec les toxines adhérentes au corps microbiens, ou endo-toxines.

4° **Défenses spéciales des corps microbiens**. — Non seulement le microbe agit par les processus précédents mais encore

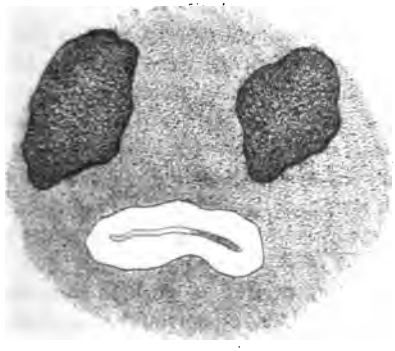


Fig. 55.
Bacille tuberculeux entouré d'une enveloppe transparente et renfermé dans une cellule géante de la gerbille (d'après METCHNIKOFF).

il se défend par certains processus spéciaux.

a *Spores*. — Nous rappellerons que la formation des spores, très résistantes, conserve la graine microbienne dans les milieux extérieurs exposés aux causes de destruction (chaleur, dessiccation, lumière).

b. *Formes de souffrance*. — Dans les lésions le microbe prend souvent des formes anormales, dites de souffrance, et qui sont en réalité des formes d'adaptation et de résistance. La *forme actinomycosique* est la plus connue, soit pour le streptothrix bovis, soit pour le bacille de Koch lui-même (METCHNIKOFF).

c. *Enveloppes protectrices.* — La production de ces enveloppes est un processus secondaire d'isolement et de défense bactérienne qui protège probablement les germes contre les phagocytes et les sécrétions nuisibles de l'organisme. Ces enveloppes apparaissent surtout dans les milieux plus ou moins réfractaires. Chez le lézard, animal très résistant, le bacille du charbon apparait (METCHNIKOFF) entouré d'une gaine transparente. Dans les humeurs du cobaye très résistant au streptocoque celui-ci s'entoure d'une gaine très épaisse (BORDET). Le bacille de Koch sécrète autour de lui dans l'organisme de la gerbille (fig. 55) et des spermophiles (petits animaux fort résistants à la tuberculose) une série d'enveloppes protectrices spéciales, concentriques, d'aspect hyalin (METCHNIKOFF). La formation de zooglées représente probablement aussi un processus défensif. L'enveloppe graisseuse qui caractérise les bacilles que nous avons appelés « *acido-résistants* » constitue certainement pour ces microbes une protection relative vis-à-vis surtout des substances hostiles, bactéricides. En tout cas elle imprime à l'infection par ces bacilles (b. de Koch, para-tuberculibacilles) une évolution spéciale. C'est peut-être grâce à cette enveloppe isolante que le bacille de la tuberculose peut s'enkyster en quelque sorte dans l'organisme au sein des tissus malades ou normaux et persister à l'état latent pendant des années.

§ 2. — TOXINES

Comme nous venons de le voir, le microbe pathogene agit surtout par ses toxines.

1° Définition. — Avec MM. CHARRIN et HUGOUNENE nous comprendrons sous ce terme, dans son sens le plus large « toutes les substances chimiques qui, formées au cours des fermentations microbiennes, sont susceptibles d'influencer l'organisme à titre d'agents toxiques ou phlogogènes, quel que soit leur mécanisme d'action ».

Nous ajouterons que les toxines agissent aussi sur le microbe.

soit directement, soit indirectement en modifiant le terrain par les produits favorisants ou vaccinants.

2° Historique. — Bien avant l'ère bactériologique on étudia les produits toxiques formés aux dépens des matières putréfiées (voy. p. 200). L'expérience de PANUM (1856) séparant les corps toxiques solubles dans l'alcool de ceux qui sont précipités par lui est célèbre. Par la suite SELMI, GAUTHIER, BOUCHARD et bien d'autres étudièrent ces alcaloïdes toxiques appelés *ptomaïnes*. Mais leur production est due à une foule de germes pullulant ensemble et ces recherches n'ont d'autre intérêt ici que de montrer l'existence de nombreux travaux sur ces toxiques fournis par les putréfactions microbiennes.

Les *toxines pures* ne furent étudiées qu'après PASTEUR. On s'aperçut que les infiniment petits agissaient sur les milieux nutritifs moins par eux-mêmes que par les *diastases* ou *ferments solubles* qu'ils sécrétaient. C'est ainsi que la levure de bière ne peut se nourrir avec du sucre de canne qu'en sécrétant une diastase, la *sucrase de Duclaux*, qui intervertit ce sucre et le rend ainsi propre à la fermentation alcoolique par la levure. Un microbe du lait, le *tyrothrix tenuis* de Duclaux, sécrète la *caséase* qui rend la caséine soluble dans l'eau et ainsi absorbable. Toutes ces *diastases digestives* ne sont pas les toxines mais elles en sont très voisines et montrent le rôle indiscutable des produits solubles sécrétés par les microbes.

L'application de ces données à la pathologie ne se fit pas sans peine, car l'école pastorienne eut au début le tort d'exagérer le rôle du microbe lui-même aux dépens de ses toxines. Cependant PASTEUR en 1877 supposait la sécrétion par le bacille du charbon d'une diastase dissolvante des globules.

Mais c'est l'*Ecole lyonnaise* (CHAUVEAU, TOUSSAINT, ARLOING) qui découvrit le rôle des produits solubles bactériens dans la vaccination, et leur nature diastasique.

De 1878 à 1886 TOUSSAINT et CHAUVEAU démontrent leur existence surtout à propos de la vaccination contre le charbon et CHAUVEAU soutient la *théorie de l'addition* pour expliquer la création de l'immunité, alors que PASTEUR défend sa théorie de

la soustraction (voir : *Immunité*, page 934). Le sang d'animal charbonneux chauffé pour détruire les germes (TOUSSAINT) donne l'immunité ; les agneaux issus d'une mère charbonneuse dont le placenta a retenu les germes et qui n'ont reçu par conséquent que des produits solubles, sont vaccinés contre le charbon (CHAUVEAU). Les expériences des expérimentateurs lyonnais n'étaient pas à l'abri de toute cause d'erreur : (chauffage insuffisant à + 58° dans l'expérience de TOUSSAINT; possibilité de passage microbien pour le placenta). PASTEUR et ses élèves combattirent non seulement la rigueur des expériences, ce qui était logique ; mais les conclusions des lyonnais sur le rôle des produits solubles vaccinants, conclusions dont la suite a démontré la vérité et auxquelles PASTEUR se rangea publiquement en 1887. D'ailleurs en 1880 PASTEUR avait observé la toxicité spécifique pour la poule des extraits de bouillon de culture du microbe du choléra des poules.

A la période d'évolution scientifique qui va suivre il faut tout d'abord rattacher le nom de BOUCHARD et de ses élèves, qui, en France, firent entrer la médecine dans la voie féconde des théories humorales. En 1887, WOOLRDDGE, SALMON et SMITH, et surtout CHARRIN dans des expériences indiscutables, établissent la production de symptômes morbides par inoculation de toxines sûrement aseptiques (cultures filtrées) et pures du bacille pyocyanique ; et en octobre de la même année CHARRIN montre la possibilité d'augmenter la résistance du lapin contre le même bacille par injection préalable de ces toxines pures.

De nombreuses découvertes du même ordre se multiplièrent, appuyant et développant cette idée de la vaccination chimique par les produits solubles : ROUX, et CHAMBERLAND (vibrion septique) CHANTEMESSE et WIDAL (bacille typhique).

L'année 1888 vit trois grandes découvertes. A Lyon ARLOING découvre la *première toxine diastasique*, toxique et phlogogène, isolée par l'alcool des cultures du Pneumo-bacillus liquefaciens bovis, et montre ainsi l'existence d'une classe de toxines albumosiques jusque-là ignorées. A l'Institut Pasteur, ROUX et YERSIN font une étude magistrale de la toxine diphtérique, reproduisant avec elle les principaux symptômes de la maladie, constatant

nature. Enfin Bouchard démontre l'existence de toxines qui, au contraire des toxines vaccinantes, ajoutent leur action toxique à celle de l'infection : les cultures stérilisées du microbe du pus bien introduites en même temps que le microbe ou peu de temps après lui hâtent la mort des animaux inoculés.

En 1890, s'ouvre l'ere de la sérothérapie à la suite des travaux mémorables de Behring et Kitasato sur les antitoxines et les serums vaccinants et curateurs obtenus par l'inoculation des toxines.

En 1889, J. Courmont, à Lyon, découvrait les produits solubles *disposant* à l'infection du microbe producteur (bacille tuberculeux du bœuf de J. Courmont). En 1893, J. Courmont et Doyon mettent en évidence un mode d'action spécial de toute une classe de toxines, celles qui ont besoin pour produire leurs effets d'une *période d'incubation*.

Enfin dans ces dernières années on s'est attaché à l'étude des endo-toxines, qui restent adhérentes aux corps microbiens ; Ehrlich établit des théories fort ingénieuses et fécondes pour déterminer la nature et la composition des toxines et des antitoxines.

Tels sont les principaux jalons de l'historique des toxines microbiennes.

3° Classification des toxines d'après leur nature. — Après tout ce qui précède on peut étudier les toxines d'après la division suivante :

1° Toxines solubles (*exo-toxines*). { *a*. Alcaloïdiques. / *b*. Abumosiques.

2° Toxines adhérentes aux corps microbiens (*endo-toxines*).

Les toxines sont en effet diffusées naturellement dans les bouillons de culture, ou bien adhérentes aux corps microbiens.

1) Les premières, toxines solubles ou *exo-toxines*, les plus connues sont *alcaloïdiques* ou *albumosiques*.

Toutes deux dérivent vraisemblablement des albumines ou des matieres quaternaires qui s'en rapprochent, probablement par hydratation progressive qui dissèque en quelque sorte les matieres protéiques. Lorsque la décomposition a été profonde

il se forme des corps de constitution définie, cristallisables, solubles dans l'alcool ; ce sont les *toxines alcaloïdiques*. Lorsque la décomposition a été poussée moins loin, les modifications des albumines nutritives sont légères, presque insensibles aux réactifs et traduits surtout par les réactions physiologiques ; ces toxines forment un groupe très voisin des peptones, sont insolubles dans l'alcool et à rapprocher des diastases ; ce sont les *toxines albumosiques* ou *diastasiques*. (Pour plus de détails, voir : HUGOUNENQ, Précis de chimie physiologique et pathologique, collection Testut).

β) Les secondes (*endo-toxines*), adhérentes au corps microbien ou constituées par lui-même, sont par exemple les corps toxiques du bacille tuberculeux même. On sait que les bacilles tuberculeux morts et lavés peuvent produire des tubercules (PRUDDEN et HODENPYL, STRAUSS et GAMALEÏA) ; la plupart des tuberculines, celles de KOCH notamment, ne sont que des corps bacillaires différemment traités.

Quant à la classification des toxines d'après leurs effets, voyons d'abord ces effets vis-à-vis de l'organisme et vis-à-vis du microbe lui-même.

4° Action des toxines. — Faire l'étude complète de l'action des toxines serait faire celle de la plupart des maladies. Nous ne pouvons qu'énumérer ici leurs principaux modes d'action.

a. *Toxines phlogogènes, pyogènes, nécrosantes.* — M. ARLOING a étudié une toxine phlogogène provenant du pneumobacillus liquefaciens bovis, une toxine nécrosante provenant du bacille hémi-nécrobiophilus. La toxine diphtérique peut produire de la gangrène locale. DE CHRISTMAS a fait du pus avec la toxine du straphylocoque.

b. *Toxines vaso-dilatatrices et vaso-constrictives.* — M. BOUCHARD a donné le nom d'*ectasines* aux toxines vaso-dilatatrices (extraites par exemple du bacille pyocyanique, du bacille de Koch) et d'*anectasines* aux toxines qui produisent inversement de la vaso-constriction.

c. *Toxines hyperthermisantes et hypothermisantes.* — La plupart des toxines donnent de la fièvre (toxines tétanique, diphtérique) :

d'autres de l'hypothermie (toxine cholérique et toxines du staphylocoque (J. COURMONT et DOYON). Mais cette action varie avec les sujets et la dose. Par exemple la toxine diphtérique donne de l'hyperthermie à doses moyennes et de l'hypothermie finale à très forte dose; la toxine tétanique donne de l'hyperthermie chez l'homme et le cheval, de l'hypothermie chez le lapin (J. COURMONT et PÉHU). Voir les figures 110 à 114 à l'article Hypothermie (p. 1015).

La tuberculine, la malléine (toxine du bacille morveux) ne donnent de fièvre que chez les sujets qui ont déjà la tuberculose ou la morve.

d. *Toxines à action nerveuse.* — Nous citerons la toxine tétanique (KNUD, FABER) qui reproduit les contractures caractéristiques, et la toxine diphtérique (ROUX et YERSIN) qui reproduit les paralysies post-diphtériques.

e. *Action sur les parenchymes.* — Un grand nombre de toxines agissent sur les parenchymes et produisent des dégénérescences.

H. CLAUDE a étudié l'action des toxines diphtériques, etc., sur le foie, le rein, le système nerveux et reproduit les lésions de nécrose, dégénérescence, etc., qu'on rencontre dans les maladies infectieuses.

MOLLARD et REGAUD, J. COURMONT et RODET, ont fait des néphrites, de la myocardite, avec la toxine diphtérique, avec la toxine du staphylocoque.

f. *Action sur le sang.* — La plupart des toxines donnent des modifications leucocytaires. La plus étudiée à ce point de vue a été la toxine diphtérique (CHATENAY, PAUL COURMONT et NICOLAS, BESREDKA ; voir p. 800).

Les *leucocidines* sont les toxines qui ont la propriété de détruire les leucocytes (staphylocoque pyogène).

Les *hémolysines* sont celles qui ont la propriété de dissoudre les globules rouges ; on a trouvé un tétanolysine (EHRLICH et MADSEN, KRAUSS et CLERMONT) une pyocyanolysine (BULLOCH et HUNTER) une staphylolysine (NEISSER et WEICHSBERG) une streptococolysines (BESREDKA), etc., ainsi appelées du nom des microbes producteurs.

g *Toxines vaccinantes et prédisposantes.* — Certaines toxines,

inoculées avec des précautions convenables à un animal, le *vaccinent* contre cette toxine (TOUSSAINT, CHAUVEAU, CHARRIN) : diphtérie, tétanos, choléra (Voir Immunité, p. 837).

D'autres le prédisposent aux inoculations ultérieures (J. COURMONT, BOUCHARD, ROGER). Il y a dans ces cas un phénomène analogue à ce que RICHET appelle *anaphylaxie* pour certains poisons (voir p. 191).

h. *Toxines à effets immédiats ou retardés.* — La plupart des toxines ont un effet rapide, parfois immédiat et dont on peut accélérer la rapidité en forçant la dose, comme pour la plupart des corps toxiques.

Toute une classe de toxines, au contraire, n'ont que des effets retardés, n'agissent qu'après une incubation dont on ne peut raccourcir la durée au delà d'un certain temps minimum, quelle que soit la dose injectée (J. COURMONT et DOYON, expériences avec la toxine tétanique).

C'est là une catégorie fort curieuse et bien à part de toxines microbiennes (voir Incubation des maladies, p. 1032).

Les toxines à effets immédiats et celles à effets retardés peuvent se trouver réunies (toxine diphtérique, pneumobacilline.... GUINARD et ARNAUD, HENRIQUEZ et HALLION).

i. *Toxines, toxones, toxoïdes* (EHRLICH). — Pour EHRLICH, à côté des *toxines*, il y a dans un même bouillon de culture, des *toxones* qui sont des toxines affaiblies, pouvant produire des paralysies mais non la mort (toxone diphtérique), et des *toxoïdes*, produits dérivés des toxines, n'ayant presque plus la propriété toxique et pathogène, mais ayant conservé le pouvoir de neutraliser les antitoxines.

Pour toutes ces toxines différentes, ou, mieux, ces propriétés différentes des toxines, M. BOUCHARD a montré depuis longtemps qu'elles peuvent se trouver réunies dans un même bouillon de culture qui est un mélange de produits complets.

CLASSIFICATION DES TOXINES

I. — D'APRÈS LEUR ORIGINE ET LEUR NATURE

1 **Toxines solubles ou exo-toxines** (se séparant dans les cultures du corps microbien).	*a*) *Alcaloïdiques.* *b*) *Albumosiques.*
2 **Endo-toxines** (adhérentes au corps microbien).	B. de Koch.

II. — D'APRÈS LEURS EFFETS

1° **Sur l'organisme.**

Classification d'après l'action pathogène.	Pyogènes. Nécrosantes. Ectasiantes. Thermogènes. Hémolytiques. Paralysantes, etc.....
Classification de J. Courmont et Doyon.	a) *Toxines à effets immédiats* (presque toutes). b) *Toxines à incubation* (toxine tétanique).
Classification d'Ehrlich.	a) *Toxines.* b) *Toxones.* c) *Toxoïdes.*

2° **Sur le microbe** (directement ou par l'intermédiaire du terrain).

Toxines vaccinantes.	Presque tous les microbes.	
Toxines prédisposantes.	A action immédiate mais passagère.	B. pyocyanique. B. Chauvai. Staphylocoque.
	A action lente mais durable.	B. tuberculeux du bœuf de J. Courmont. Staphylocoque. Streptocoque.

DEUXIÈME PARTIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE

Les *causes morbides* que nous avons étudiées dans la première partie produisent des *lésions anatomiques* ; c'est à celles-ci que seront dus pour la plus grande part les *troubles fonctionnels* qui seront l'objet de notre troisième partie ou physiologie pathologique.

L'étude générale des *lésions* fera l'objet de cette seconde partie

La connaissance des lésions anatomiques a fait faire à la pathologie autant de progrès que l'anatomie normale elle-même à la physiologie. Ce n'est guère que depuis MORGAGNI que la connaissance des lésions des autopsies a pris une importance capitale, et depuis notre illustre BICHAT que l'*étude des tissus* a conduit à une notion plus exacte des lésions internes des organes.

L'*École anatomique* se forma ainsi, avec le principe directeur de rapprocher les symptômes cliniques des lésions observées et d'expliquer les premiers par les seconds. LAENNEC a été le représentant le plus illustre de cette École dont les découvertes dans ce terrain vierge firent faire tout d'abord d'immenses progrès à la pathologie.

Les histologistes du milieu du siècle dernier : J. MULLER, REMACK, VIRCHOW, CH. ROBIN, et plus près de nous RANVIER, CORNIL et tous les savants de l'époque actuelle ont donné par leurs recherches microscopiques une vive impulsion à ces découvertes.

Cependant, une fois exploités les premiers filons de cette mine si riche, les progrès de l'anatomie pathologique se ralentirent. Souvent trop absorbées dans l'étude de la nature morte, ayant trop de tendance à n'observer que des lésions définitives, à ne voir la cellule, cet organite si sensible aux moindres

actions étrangères, qu'une fois altérée et déjà modifiée par les premiers processus, faisant souvent abstraction de la cause pour ne voir que l'effet matériel, les anatomo-pathologistes se trouvèrent parfois dans l'état d'un anatomiste qui serait obligé de baser la physiologie sur la seule étude du corps inerte, d'un architecte qui voudrait refaire le plan d'une maison d'après des démolitions.

Sans doute l'étude des ruines conduit à la reconstitution du passé; l'étude des lésions a souvent perfectionné la connaissance de l'état et du fonctionnement normal; mais c'est par une voie indirecte et les disciples de cette école se sont souvent égarés en route.

A côté de belles découvertes, le siècle dernier vit éclore des théories maintenant oubliées et bien des discussions oiseuses. On a souvent oublié la physiologie pour l'anatomie pathologique.

Broussais avait découvert la loi qui « doit servir de guide dans l'étude de la médecine » (Tripier), à savoir que *la médecine doit être physiologique*. « C'est, dit Cl. Bernard, par l'activité normale des éléments organiques que la vie se manifeste à l'état de santé ; c'est par la manifestation anormale des mêmes éléments que se caractérisent les maladies ».

C'est ce qu'ont trop souvent oublié les anatomo-pathologistes, lorsqu'ils ont voulu, d'après les ruines dont nous parlions tout à l'heure, reconstituer la cité vivante. « On n'a pas attendu, et on ne pouvait attendre de tout connaître à l'état normal pour entreprendre l'étude des états pathologiques ; d'où les erreurs nombreuses qui ont été commises, et ont toujours cours, tout au moins les *incertitudes qui existent sur presque tous les points* (Tripier) ». De fait, les anatomistes ont changé souvent de théories en l'espace de peu d'années sur des questions aussi capitales que l'origine et l'évolution des éléments cellulaires, la reproduction et le rôle des cellules fixes du tissu conjonctif, etc. C'est que la méthode anatomo-pathologique pure est souvent impuissante, comme la pathologie d'ailleurs si elle n'est vivifiée par la *physiologie* et la *médecine expérimentale*.

Il est remarquable de voir que c'est un physiologiste et un

chimiste, Cl. Bernard et Pasteur, qui ont révolutionné la médecine par leurs découvertes, ont créé et développé la méthode expérimentale en médecine, et ont plus fait progresser celle-ci en quelques années, en l'appuyant sur les bases solides de l'observation et de la modification expérimentale des phénomènes vitaux, qu'un siècle de recherches et de théories sur les cellules mortes.

La cytologie expérimentale ou science des modifications de la cellule sous l'influence d'une expérimentation voulue et coordonnée tente actuellement de rénover les méthodes et de pénétrer plus avant dans le domaine des faits.

1° Indifférence relative des causes pour les lésions. — On a souvent trop de tendance à rattacher certaines lésions toujours aux mêmes causes, et réciproquement à croire qu'une même cause morbide produit toujours les mêmes effets anatomiques. Ce n'est que lorsque nous connaîtrons les causes dans leur essence (c'est-à-dire peut-être jamais) que nous pourrons, comme dans les sciences exactes, rattacher les effets, les lésions, à leur cause immédiate. Pour le moment, il faut enregistrer les faits et se garder d'une généralisation trop hâtive.

Nous verrons que l'inflammation peut être produite par des causes microbiennes, toxiques, physiques, mécaniques; il faut donc se garder, comme on le fait parfois, d'y voir une réaction uniquement microbienne.

Le tubercule histologique nous est un exemple frappant de théories généralisatrices trop hâtives. Pendant longtemps on a cru que le follicule de Köster et la cellule géante étaient caractéristiques des lésions tuberculeuses spécifiques ; Laulanié et H. Martin ont montré qu'ils peuvent être produits par des corps inertes, parasites grossiers, poudre de lycopode, etc... Mais lorsque le bacille de Koch fut découvert (1881) on crut que seul ce bacille pouvait engendrer le tubercule avec follicule typique et cellule géante; on a vu depuis que le bacille de la lèpre engendre des lésions histologiques identiques, qu'on peut observer chez l'homme ou l'animal des tuberculoses dues à des bacilles bien différents de celui de Koch, qu'on peut cultiver ces bacilles et

reproduire avec eux chez le cobaye des tubercules histologiques typiques avec cellules géantes (voir p. 411) ; ce sont les pseudo-tuberculoses ou mieux, les tuberculoses à bacilles différant de celui de Koch.

Enfin on a retrouvé des cellules géantes, qu'on pensait caractéristiques des diverses tuberculoses, dans la syphilis par exemple (voir page 401). Si bien que le follicule tuberculeux n'est plus considéré aujourd'hui comme caractéristique des lésions engendrées par le bacille de Koch, ni la cellule géante comme caractéristique de la tuberculose.

Réciproquement on considéra pendant longtemps le bacille de Koch comme ne pouvant engendrer que des lésions tuberculeuses. On sait aujourd'hui qu'il produit tout aussi souvent des lésions très variées, du pus et de l'inflammation banale (tuberculose inflammatoire de Poncet, voir p. 409), c'est-à-dire des lésions qui n'ont de spécifique dans ces cas que leur origine et non leur structure anatomique.

Tout ceci montre que c'est souvent à tort que la lésion anatomique et histologique a été considérée comme caractéristique en elle-même, en dehors de la notion étiologique, ou plutôt qu'on a procédé à une généralisation trop hâtive en faisant d'un type histologique de lésion la caractéristique d'un processus spécifique.

En somme, *les mêmes réactions anatomiques peuvent être produites par des causes très différentes, et la même cause peut produire des réactions anatomiques très diverses;* il y a indifférence relative des causes telles que nous les concevons à l'heure actuelle.

2° Spécificité et indifférence cellulaire. — La plupart des anatomistes admettent l'*indifférence cellulaire* : les cellules embryonnaires seraient aptes à reproduire tous les tissus de l'organisme, qu'elles proviennent de la multiplication des cellules adultes, ou, comme pour M. Tripier, des globules blancs venus du sang. Pour M. Tripier notamment, les cellules indifférentes ou leucocytes peuvent donner naissance à tous les tissus de nouvelle formation ; leur spécialisation se ferait progressi

vement, par le fait qu'avant de fournir les nouvelles cellules différenciées d'un tissu elles vivraient dans les mêmes conditions et dans le même milieu nutritif que les cellules adultes de ce tissu qu'elles sont appelées à remplacer.

M. Bard au contraire a soutenu dans de nombreuses publications la théorie de la *spécificité cellulaire* qui dominerait toute l'anatomie pathologique, car cette spécificité dirige toute l'évolution biologique des cellules et, par conséquent, toutes les modalités de leurs réactions pathologiques. « *Les types cellulaires sont fixes et spécifiques*... Les différences essentielles qui séparent les types cellulaires sont précisément le fait de leur spécificité étroite acquise par le travail de générations multiples, et nullement la conséquence d'adaptations individuelles, d'influences de milieux par trop rapides et multipliées... Il n'existe pas de cellule embryonnaire indifférente, tous les tissus se reproduisent directement par les cellules qui leur appartiennent en propre ; tous possèdent leurs *formes embryonnaires* aussi spécifiques que leurs formes adultes » (Bard).

Ces vues ont été soutenues par leur auteur avec son talent habituel. Elles sont particulièrement fécondes dans l'étude des tumeurs ; nous les retrouverons à ce chapitre.

3° Réactions anatomiques cellulaires et tissulaires. — La cellule étant l'unité anatomique vivante de l'organisme, lequel n'est qu'un composé de cellules, les maladies se résolvent en dernière analyse à des altérations anatomiques et à les troubles fonctionnels de celles-ci.

Virchow, dans sa fameuse *pathologie cellulaire*, pose la loi que toute cellule vient d'une autre : *omnis cellula e cellula* ; « il n'y a pas de création nouvelle ; pas plus pour les organismes complets que pour les organismes particuliers ». Avant lui et contre lui on soutint une théorie de la génération spontanée des cellules dans un blastème (Schwann, Ch. Robin) ; pas plus que la génération spontanée des infiniment petits cette hypothèse n'a tenu devant les faits.

Virchow rapporte les phénomènes normaux et pathologiques à l'activité de la cellule sous l'influence d'une excitation ou irri-

tation : « Toutes les fois qu'on réveille une activité spéciale, c'est pour faire fonctionner, nourrir ou former une partie : fonction, nutrition, formation ». L'auteur admet donc que la cellule, par son activité propre, se nourrit, fonctionne, meurt ou redevient à l'état embryonnaire, sous l'influence des excitants ; elle se reproduirait de même le plus souvent par division directe. Les augmentations, diminutions ou perversions de tous ces phénomènes normaux de l'activité cellulaire, seraient la cause des troubles morbides : d'après VIRCHOW la pathologie serait surtout *cellulaire*.

Certains auteurs, dont M. TRIPIER critiquent cette partie de la théorie célèbre de VIRCHOW. M. TRIPIER n'admet pas cette activité propre spéciale à la cellule ; il y voit un retour vers les théories métaphysiques vitalistes; pour lui la vie de la cellule ne résulte que d'un ensemble de phénomènes physico-chimiques d'ailleurs assez mal connus. Encore nous semble-t-il qu'il faut admettre un groupement de ces forces physico-chimiques tel qu'il en résulte la structure et le fonctionnement, la vie propre des cellules; ce groupement ne peut s'opérer et se maintenir que sous l'influence d'une cause, quelque nom qu'on lui donne: c'est cette cause que VIRCHOW appelle *activité cellulaire*. N'y eut-il là qu'une façon, pour le maître de la pathologie cellulaire, de concevoir, de grouper, de représenter les phénomènes observés, que sa conception nous semble rester debout tout entière. L'activité cellulaire, les réactions propres des diverses cellules, ce sont là des faits et non des théories, quelles que soit la cause ou les causes ultimes de ces phénomènes.

Un autre point que n'admettent ni CH. ROBIN, ni actuellement M. TRIPIER, c'est que les cellules, de mêmes qu'elles peuvent s'altérer et mourir, puissent aussi revenir en arrière et à l'état embryonnaire, et se reproduire par division indirecte. VIRCHOW admettait, par exemple, que, dans l'inflammation les nouvelles cellules du tissu enflammé provenaient de la *multiplication des cellules fixes* du tissu conjonctif. Depuis CONHEIM, et son expérience prouvant la diapédèse, on admet que les cellules nouvelles sont, au moins en partie, des leucocytes venus des vaisseaux. La plupart des auteurs admettent les deux modes de formation

du tissu inflammatoire : diapédèse des globules blancs et multiplication des cellules fixes. M. TRIPIER, lui, n'admet que l'origine vasculaire des cellules des tissus de nouvelle formation : le globule blanc est l'origine de toutes les nouvelles cellules de l'organisme, et celles-ci ne proviendraient jamais de la multiplication des éléments déjà existants dans les tissus ; M. TRIPIER n'admet pas en effet, la reproduction des cellules, ni la karyokynèse des tissus adultes.

Dans cette théorie, opposée à celle de VIRCHOW, les vaisseaux et la circulation sont indispensables, non seulement à l'apport des matériaux nutritifs (ce que personne ne conteste), mais encore à la rénovation normale ou pathologique des cellules et des tissus par les globules blancs qui en sont les agents exclusifs. Pour VIRCHOW, une cellule, un tissu donné peuvent par leur activité propre, fonctionner normalement ou faire de l'inflammation : les vaisseaux ne jouent que le rôle indispensable mais secondaire d'apport des matériaux nutritifs. Pour M. TRIPIER, les vaisseaux jouent le rôle primordial d'apporter les globules blancs, et ceux-ci sont seuls capables de rénover les tissus, de faire des foyers inflammatoires, etc...

De plus, « à l'état pathologique les phénomènes normaux portent à la fois sur toutes les parties constituantes d'un tissu, toujours intimément unies comme à l'état normal » (TRIPIER).

Si bien que la *pathologie tissulaire* est ainsi opposée à la *pathologie cellulaire*.

Sans doute, les processus anatomo-pathologiques sont complexes, intéressent presque toujours les tissus dans leur ensemble, étant donné que tous les éléments sont connexes et que l'altération d'un ordre de cellules retentit forcément sur celles qui l'entourent ou qui sont fonctionnellement en rapport avec les premières. Nous y insisterons tout spécialement à propos de l'inflammation (p. 367).

A ce point de vue, on peut même aller plus loin et montrer qu'aucun tissu, aucun organe ne peut vivre, fonctionner, s'altérer sans retentir sur les autres; la grande loi de la corrélation fonctionnelle de parties font que tout nos tissus et organes sont solidaires les uns des autres. La suppression, l'altération

d'un quelconque d'entre eux retentit forcément sur les autres ; ce retentissement peut être assez léger pour ne pas frapper l'observateur, ou assez évident pour dominer la pathologie de ces organes (rapports du foie et des reins, de l'intestin et du foie, du système nerveux et de tous les organes, etc...)

Cela n'empêche pas qu'on ne puisse et ne doive étudier à part la pathologie de chaque tissu et de chaque organe, sans oublier d'ailleurs cette loi des corrélations pathologiques.

De même, sans oublier la dépendance entre elles des cellules, des tissus, on peut envisager en elles-mêmes les *réactions anatomiques cellulaires* ou élémentaires avant d'aborder les *réactions complexes ou tissulaires*. Cette méthode aura pour nous l'avantage didactique d'aller du simple au composé, et de faciliter à l'élève la compréhension des lésions compliquées et commençant par l'étude des lésions élémentaires. Elle nous permettra aussi de mieux comprendre les diverses théories qui ont encore cours sur les questions précédentes.

C'est pour cela que nous aborderons successivement : 1° les *réactions anatomiques cellulaires ou élémentaires* ; 2° les *réactions anatomiques complexes ou tissulaires*.

Quant aux réactions anatomiques des organes, elles sont toujours étudiées avec la pathologie spéciale et ne peuvent trouver place dans ce précis.

SECTION I

RÉACTIONS ANATOMIQUES CELLULAIRE OU ÉLÉMENTAIRES

Comme nous venons de le voir, les réactions anatomiques sont le plus souvent complexes, d'abord parce que les divers tissus de cellules sont le plus souvent frappés ensemble et surtout parce que l'altération d'une seule cellule retentit fortement sur d'autres.

Mais si l'on pouvait observer le début des phénomènes morbides anatomiques, on verrait souvent aussi le processus débuter sur un ordre spécial de cellules (conjonctives, musculaires, endothéliales, nerveuses, etc.). Ce début nous échappe malheureusement presque toujours, du moins en pathologie humaine ; c'est le but de la cytologie pathologique expérimentale de déterminer et d'observer ces tout premiers phénomènes, probablement les simples que les réactions complexes qui suivent.

Virchow a édifié sur les bases que nous avons vues sa pathologie cellulaire, considérant les réactions propres, les altérations, la multiplication d'un seul ordre de cellules. On peut bien étudier la vie, la maladie, la mort ou la reproduction d'une cellule en particulier, du globule blanc par exemple, comme le fait de magistrale façon M. Renaut dans son traité d'histologie.

En tout cas, on peut concevoir les processus élémentaires ou cellulaires comme isolés et les étudier comme tels, ne serait-ce que pour la clarté de l'exposition et pour aller du simple au composé.

Les réactions cellulaires individuelles nous aideront à comprendre les altérations tissulaires.

Nous étudierons : 1° les *réactions des cellules mésodermiques* (globules blancs, cellules conjonctives et endothéliales) et la ques-

tion connexe de la *reproduction cellulaire*: 2° les *réactions des cellules épithéliales et parenchymateuses.*

CHAPITRE PREMIER

RÉACTIONS ANATOMIQUES DES CELLULES MÉSODERMIQUES

REPRODUCTION CELLULAIRE

Nous avons réuni dans ce chapitre les réactions des *cellules mésodermiques : globules blancs, cellules conjonctives et endothéliales,* parce que ces cellules nées du même feuillet du blastoderme, ont entre elles une parenté d'origine, présentent, pour certains auteurs du moins, des réactions similaires, et parce que ces réactions sont intimement liées au problème de la reproduction cellulaire que nous aborderons ensuite.

§ 1. — Réactions du globule blanc

Nous ne voulons pas ici étudier complètement ce qu'est le globule blanc. Nous verrons dans d'autres chapitres (3e partie) l'importance et la variété des réactions de ces cellules, ces glandes uni-cellulaires mobiles (Ranvier); nous étudierons les réactions sanguines nombreuses et complexes de ces globules blancs au cours des états pathologiques et montrerons la signification des modifications du sang dans les infections et les intoxications.

Mais les leucocytes ne restent pas confinés à l'intérieur des vaisseaux. Ils traversent les parois vasculaires, cheminent dans les espaces interstitiels et viennent au contact des cellules des tissus exercer des actions nutritives, des actions glandulaires d'une très haute importance.

Certains anatomo-pathologistes vont plus loin encore dans

l'importance qu'ils attribuent au globule blanc. Il est pour eux, à l'état normal, l'agent de rénovation des éléments des tissus. Les cellules jeunes sorties des vaisseaux subiront peu à peu une série d'adaptations de modifications graduelles qui feront d'elles les cellules nobles, différenciées de l'organe considéré. Telle est, nous l'avons vu, la conception de M. TRIPIER.

Si, à l'état normal, les relations des leucocytes avec les tissus sont si étroites, si importantes, on comprendra facilement qu'à l'état pathologique, qui n'est qu'une déviation de l'état normal ou physiologique, ces rapports doivent encore s'observer. Les leucocytes interviennent au cours des réactions pathologiques des tissus.

Pour bien comprendre l'intervention des leucocytes dans les réactions pathologiques tissulaires, il importe de rappeler surtout deux importantes propriétés des cellules : 1° la *migration des leucocytes et la diapédèse*; 2° la *phagocytose*.

1° Migrations des leucocytes, diapédèse. — Les globules blancs sont animés de mouvements propres que l'on peut constater sous le miscroscope, soit sous la platine chauffante « in vitro », soit « in vivo » où ces mouvements (diapédèse, migrations dans les tissus) ont la plus haute importance.

a. *Mouvements observés « in vitro ».* — En examinant le sang humain avec certaines précautions (dilution dans un sérum isotonique, usage de la platine chauffante) on constate nettement la mobilité et le déplacement des globules blancs par des mouvements amiboïdes (fig. 56). Ce sont les polynucléaires neutrophiles qui sont doués des mouvements les plus actifs. Pour Ledy, les mononucléaires sont également mobiles.

b. *Mouvement « in vivo ». Diapédèse.* — On conçoit l'extrême importance de ces mouvements, de ces migrations des leucocytes dans l'organisme sain ou malade.

Observée d'abord par DUTROCHET, WALLER, la diapédèse, son mécanisme et ses conséquences pour l'inflammation, ont été mis en évidence par CONHEIM.

L'expérience classique et bien des fois répétée est celle de CONHEIM sur le mésentère de cet animal. Il est facile chez la

grenouille d'attirer une anse intestinale au dehors et d'examiner au miscroscope la circulation dans les vaisseaux du mésentère. On constate que les vaisseaux un instant contractés se dilatent, et que le courant sanguin se ralentit. Les leucocytes adhèrent à ce moment aux parois vasculaires, s'engagent entre

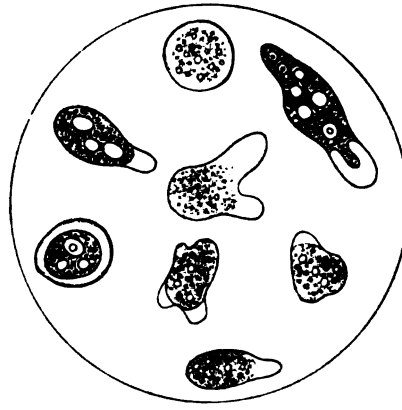


Fig. 56.
Mouvements amiboïdes des globules blancs.

les cellules endothéliales, ou traversent la lame protoplasmique elle-même de ces cellules endothéliales, ouvrent dans les parois capillaires de véritables stomates, qui donnent aussi passage à des globules rouges, et tombent enfin dans les espaces interstitiels (fig. 57).

Tel est l'exposé sommaire du phénomène d'importance capitale qui est la diapédèse.

Pour Conheim la diapédèse était bien due à une activité, à une mobilité propre du globule blanc. Cependant les critiques de Hering, qui la considérait comme un phénomène purement passif, rendirent Conheim moins affirmatif. Actuellement, grâce aux observations d'Arnold, Thomas, Lavdovsky, on admet qu'il s'agit bien de mouvements actifs. M. Tripier a pourtant repris en

partie l'opinion de HERING sur le rôle passif des leucocytes dans leur passage à travers les parois vasculaires.

On sait qu'en même temps que les leucocytes passent des hématies et du plasma; ceci est un phénomène purement passif dépendant des orifices créés dans la paroi par le leucocyte.

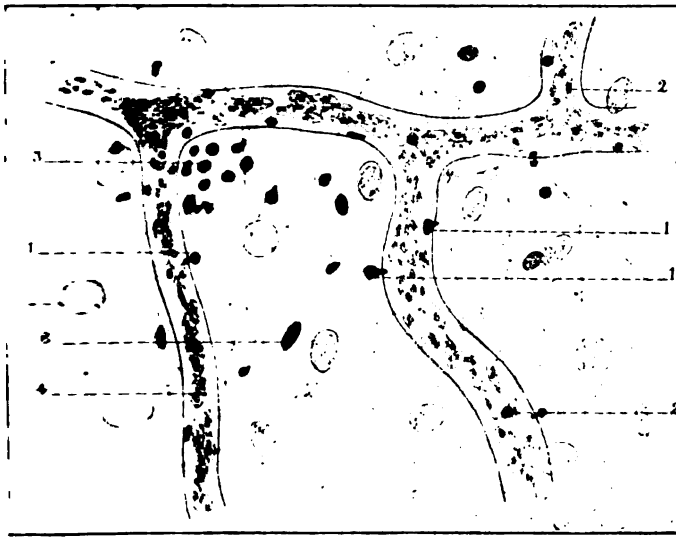


Fig. 57.

Diapédèse dans le mésentère de la grenouille (expérience de CONHEIM; dessin fait d'après nature, demi-schématique, après trois heures d'exposition du mésentère à l'air).

1, leucocytes en diapédèse. — 2, leucocytes circulant. — 3, leucocytes migrateurs récemment sortis des vaisseaux. — 4, globules rouges nucléés de la grenouille. — 5, noyaux des cellules endothéliales. — 6, noyaux des cellules conjonctives.

Une fois sortis des vaisseaux, au cours du processus inflammatoire, les leucocytes se groupent souvent en foyers au siège de l'agent irritant (leucocytose locale); en même temps, dans les vaisseaux, au cours des infections, ils se multiplient ou au contraire diminuent de nombre (variations de la leucocytose géné-

rale). Nous étudierons page 790 ces variations de la leucocytose.

Quelle est la cause de la diapédèse et de la leucocytose locale? On a fait jouer un grand rôle à la *chimiotaxie*, nous en parlerons page 783, car c'est une hypothèse pathogénique et non un fait anatomique.

Dans les espaces interstitiels, les séreuses, les leucocytes migrateurs semblent jouer un grand rôle.

M. Renaut a particulièrement bien étudié le sort et l'évolution de ces *cellules aberrantes*, tombées dans les espaces interstitiels. Quelques-unes rentrent dans les vaisseaux, d'autres tombent dans la lumière des conduits muqueux (intestin, bouche). Ces globules de mucus peuvent même présenter des mouvements amiboïdes ainsi que l'a constaté Ranvier.

On sait qu'en certains points ces migrations leucocytaires sont à l'état normal particulièrement fréquentes et abondantes. Les leucocytes peuvent écarter les cellules des tissus et se créer de véritables logettes, des *thèques intra-épithéliales* (Renaut). La muqueuse de l'intestin grêle, celle de l'appendice, sont normalement un siège de diapédèse abondant. Il est certain que les leucocytes répandus en très grand nombre dans toute l'épaisseur de la muqueuse exercent des actions glandulaires, fermentatives importantes que l'on commence seulement à étudier. (Roger *in* thèse de Simon).

Dans les ganglions les leucocytes se reproduisent et jouent un rôle actif (voir p. 837).

2° Phagocytose. — Il est une autre propriété des leucocytes à laquelle nombre d'anatomo-pathologistes après Metchnikoff ont fait jouer un rôle important, c'est la phagocytose. Le leucocyte mobile est, d'après cet auteur, capable, comme l'amibe, d'englober les particules qui viennent à son contact, de les inclure dans une vacuole de son protoplasma et d'exercer sur ces corps étrangers ainsi captés une action chimique destructive par une véritable digestion intra-cellulaire (voire p. 780).

La phagocytose devient ainsi un des éléments les plus importants de la défense de l'organisme contre les infections. Les leu

cytes sortis des vaisseaux sont attirés par les produits microbiens qui possèdent la propriété dite chimiotactique positive. Les cellules s'emparent des microbes, les incorporent et les font disparaître en exerçant sur eux une véritable digestion intra-cellulaire.

L'inflammation est, pour METCHNIKOFF, toute entière dans cette lutte, d'où les leucocytes peuvent d'ailleurs ne pas toujours sortir vainqueurs. Le leucocyte vaincu, mort, en voie de dégénérescence et de désintégration constituera le globule de pus (voir chapitre : Suppuration). Nous discutons page 386 cette conception de l'inflammation et page 787 le rôle des ferments des leucocytes.

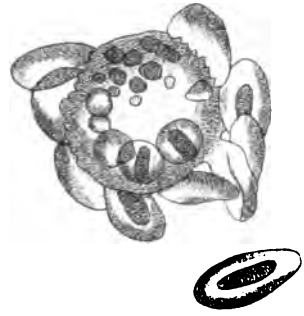


Fig. 58.
Phagocytose de globules rouges d'oie par un macrophage de cobaye (d'après METCHNIKOFF).

Si tous les auteurs admettent que les globules blancs interviennent dans la vie normale des tissus et dans les processus pathologiques dont ils sont le siège, la conception de ce rôle n'est pas comprise de la même façon par tous.

3° Rôle des globules blancs dans la rénovation des tissus. — Pour M. TRIPIER les rapports des éléments du sang et des éléments des tissus sont intimes. C'est par les globules blancs du sang que se renouvellent à l'état normal les éléments des tissus.

Il n'est pas possible de suivre un globule blanc du sang contenu dans un vaisseau jusqu'à son utilisation pour former en définitive une cellule spécialisée d'un organe; mais la disposition de l'appareil circulatoire, l'importance de ses fonctions, le phénomène bien manifeste de la diapédèse, puis les transitions que l'on peut observer dans l'intimité des tissus entre les jeunes cellules diapédésées et celles qu'elles vont remplacer au fur et à mesure de leur disparition, toutes choses rendues

encore bien plus manifestes dans les états pathologiques, montrent toutes les étapes qui doivent être parcourues par les globules blancs, non pas avec certitude mais avec autant de probabilité que possible dans l'état des connaissances actuelles » (TRIPIER).

Dans cette conception, les cellules des tissus et les globules blancs du sang sont étroitement solidaires.

Les leucocytes ne peuvent manquer d'intervenir dans tous les processus pathologiques tissulaires.

Quant à la phagocytose, telle que l'admet M. METCHNIKOFF M. TRIPIER ne l'admet pas. La pénétration des particules étrangères dans le protoplasma des leucocytes « peut être facilement expliquée par les phénomènes d'osmose et les lois de l'absorption..

Nous nous contentons ici d'exposer les conceptions diverses et de rappeler quelques points importants de la physiologie du leucocyte.

Nous aurons à chaque instant, plus tard à faire appel à ces notions.

§ 2. — RÉACTIONS DES CELLULES CONJONCTIVES ET ENDOTHÉLIALES

Ces cellules peuvent être rapprochées dans cette étude par la similitude de leurs réactions. « La seule différence qui existe entre les cellules endothéliales des séreuses et celles du tissu conjonctif, c'est que les premières possèdent à leur surface une cuticule, partie condensée de leur protoplasma; encore perdent-elles cette cuticule lorsqu'elles sont enflammées. On déduirait à priori que les cellules du tissu conjonctif réagissent de la même façon sous l'influence de l'inflammation : telle est en effet la vérité » (CORNIL). C'est d'après ces vues que nous avons réuni dans un même chapitre l'étude des réactions des cellules conjonctives et endothéliales.

1° Réactions des cellules conjonctives. — Nous avons vu plus haut le rôle capital attribué par VIRCHOW au tissu conjonctif, c'est la multiplication de ces cellules qui fournirait les

nouvelles cellules des tissus enflammés. La plupart des auteurs admettent cette réaction des cellules conjonctives.

L'étude des réactions des cellules conjonctives sous l'influence d'irritations expérimentales a été faite par RANVIER. « Il est très facile de voir le début de la réaction des cellules conjonctives dans la cornée du lapin à la suite d'une section au rasoir qui entraîne seulement le revêtement épithélial et les deux ou trois premières lames de cette membrane. Vingt-quatre ou quarante-huit heures après, les coupes examinées au microscope montrent, aux bords de la section faite au rasoir, des cellules de tissu conjonctif deux ou trois fois plus volumineuses que celles qui se trouvent à côté dans les mêmes couches cellulaires situées entre les lames fibreuses cornéennes. Elles forment des expansions du côté de la plaie. Leurs noyaux sont aussi plus volumineux et souvent en voie de division » (CORNIL).

On doit étudier ces réactions à la lumière des travaux histologiques récents, qui ont bien démontré que le tissu conjonctif n'est pas un simple tissu de remplissage et la cellule conjonctive un élément d'importance négligeable si on la compare aux cellules nobles des tissus. M. RENAUT a récemment repris dans une série de travaux d'une portée histologique générale très haute, l'étude des cellules conjonctives. Il a montré que « toute cellule propre du tissu conjonctif passe par la phase d'activité glandulaire (fonction rhagiocrine).

« Toutes les cellules du jeune tissu conjonctif diffus, sans aucune exception, sont rhagiocrines ; et de même, celle de tout jeune tissu conjonctif modelé.

« Une irritation aseptique légère ramène à l'état rhagiocrine, c'est-à-dire glandulaire actif, toutes les cellules d'ordre connectif de la région intéressée. Ceci se passe sans mitoses, ni amitoses préalables (en vingt-quatre heures pour l'épiploon du lapin).

« La cellule connective constitue une espèce cellulaire. Elle est toujours initialement mobile, toujours initialement glandulaire très longtemps douée d'un pouvoir phagocytaire actif. Elle reste glandulaire tant que le tissu conjonctif s'accroît. Elle revient facilement à l'activité glandulaire phagocytaire et motrice dès

lors que, fixée à l'état quiescent, elle est excitée par certains agents. Son activité sécrétoire n'est donc que larvée, elle existe en puissance alors même qu'elle ne s'exerce pas » (RENAUT et G. DUBREUIL).

Nous n'avons pas besoin de signaler toute l'importance de semblables faits. Ils sont de nature à jeter sur les processus inflammatoires une vive lumière. Ils sont en tout cas opposés à la conception qui ne voit dans l'inflammation que deux acteurs : le leucocyte et le microbe.

Nous en avons assez dit pour montrer l'importance de la cellule connective, et pour établir l'autonomie et l'importance de ses réactions.

Elle intervient à la phase aiguë du processus inflammatoire en déployant son activité glandulaire phagocytaire et motrice. A la période de réparation des lésions elle intervient dans la cicatrisation des tissus et dans l'édification des scléroses qui succèdent souvent à l'inflammation.

Pour M. TRIPIER le tissu conjonctif vrai (à distinguer du tissu fibreux caractérisé surtout par les fibrilles extra-cellulaires) joue un rôle essentiel dans la nutrition, la rénovation et la pathologie des tissus : « Le tissu cellulo-vasculaire fait partie en réalité de chaque tissu particulier où il sert à la nutrition des éléments propres, au renouvellement des cellules spécialisées dont l'origine se trouve dans le liquide nutritif, c'est-à-dire dans le sang ». Les cellules indifférentes apportées par le sang passent d'abord dans ce tissu conjonctif, commencent à se spécialiser par des échanges nutritifs analogues à ceux des cellules anciennes du tissu qui leur sert pour ainsi dire de modèle. Quant ces éléments jeunes du tissu sous-épithélial périglandulaire et interacineux arrivent à remplacer les cellules propres, ils ont vécu de leur vie et se sont ainsi spécialisés.

Dans cette conception, les cellules conjonctives servent bien de lit et de modèle aux cellules jeunes, mais ne se reproduisent pas elles-mêmes et ne reviennent jamais à l'état embryonnaire.

2° **Réactions des cellules endothéliales.** — Elles sont analogues à celles des cellules conjonctives. CORNIL, qui a étu

les modifications des cellules endothéliales dans les inflammations expérimentales provoquées par des agents irritants septiques, a pu suivre pas à pas les transformations de ces cellules. Il a noté l'accroissement de leur protoplasma, son hypertrophie modifiant la forme de la cellule qui de plate devient sphérique et très volumineuse.

Si l'inflammation persiste, le noyau lui-même de la cellule participe à la réaction cellulaire, il se multiplie puis se divise par division directe le plus souvent, rarement par karyokinèse.

Le processus peut en rester à ce stade et les cellules sont susceptibles de reprendre les caractères qu'elles avaient avant l'intervention de l'agent irritant.

Mais s'il s'est produit une exsudation fibrineuse, les cellules émettent dans la fibrine de longs prolongements, s'anastomosent, délimitent entre elles des cavités pseudo-vasculaires qui deviennent de véritables vaisseaux par suite du bourgeonnement des capillaires de la paroi et de leur abouchement dans cette cavité.

C'est par ce mécanisme que s'organisent les caillots intravasculaires et que s'édifient les fausses membranes à la surface des séreuses.

Les cellules endothéliales auraient pour certains auteurs un pouvoir phagocytaire manisfeste : Werigo Maffucci, Sirleg ont étudié à ce point de vue, l'endothélium des capillaires du foie. Ce pouvoir phagocytaire, constituerait pour la cellule hépatique en particulier un précieux moyen de défense.

Les cellules hépatiques ne peuvent se défendre par elles-mêmes et n'ont à l'encontre des agents infectieux qui les atteignent directement et ont forcé la barrière endothéliale qu'une seule réaction : la dégénérescence ; c'est la cellule endothéliale qui assurerait l'arrêt et parfois la destruction des agents infectieux.

§ 3. — Multiplication des cellules

La question de la multiplication des cellules est d'une importance capitale non seulement pour la compréhension des phé-

nomènes normaux de rénovation cellulaire mais aussi pour l'interprétation des productions pathologiques. On sait que VIRCHOW attribuait l'inflammation à la multiplication des cellules fixes du tissu conjonctif. Pour M. TRIPIER, seuls les globules blancs assurent la rénovation des tissus.

Les cellules se reproduisent-elles et par quel processus ?

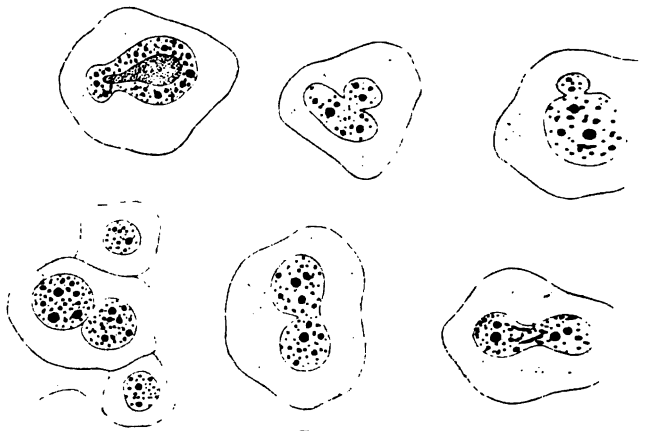


Fig. 59.

Division directe (amitosique) par bourgeonnement de cellules hépatiques dans un cas de diabète sucré à marche rapide (d'après CHANTEMESSE et PODWYSSOTSKY).

Quelles sont les cellules qui peuvent être multipliées et dans quelles conditions ?

On est loin de pouvoir donner à toutes ces questions une solution précise.

1° Division directe et indirecte. — On admet que la cellule peut se diviser soit par *segmentation* ou *division directe*, soit suivant un mécanisme plus compliqué par *karyokinèse* ou *division indirecte*.

On a pu voir la *division directe* s'opérer sous l'œil de l'observateur. RANVIER l'a observée sur les cellules lymphatiques du

sang de l'axoloth par exemple. On suit dans cette cellule « le noyau déformé d'abord de mille façons sous l'influence compressive du protoplasma en mouvement, finir par se diviser pour constituer deux noyaux distincts dans l'intérieur de la même cellule. La cellule elle-même participant à son tour au processus

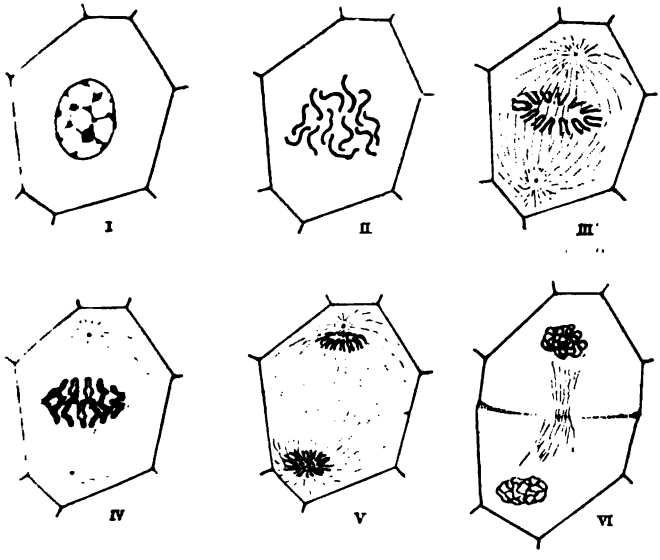


Fig. 60.
Schéma de la reproduction cellulaire par karyokinèse.

de division est partagée par un plan de segmentation ou s'étire en son milieu jusqu'à division complète. »

On peut observer ce mode de multiplication cellulaire dans certains cas pathologiques (fig. 59).

Tel est le mécanisme très simple de la division directe. Comme le fait remarquer Ranvier, l'activité amiboïde du protoplasma semble, dans ce processus jouer un rôle important.

Dans la division indirecte le rôle primordial parait être dévolu au noyau.

« Dans son intérieur sont des filaments enroulés sur eux-mêmes (glomérule de FLEMMING, peloton chromatique) filaments qui se colorent facilement par l'hématoxyline, le safranine. Ces filaments se divisent et forment dans le noyau deux groupes qui, partant chacun d'un centre distinct, viennent aboutir à un plan de division désigné sous le nom de plaque équatoriale.

Lorsque les filaments s'arrangent ainsi dans l'intérieur du noyau sa membrane disparaît. Il n'est plus représenté que par deux îlots formés par les filaments rattachés à leurs centres respectifs. Puis chaque groupe de filaments reprend la forme glomérulée et s'entoure d'une nouvelle membrane nucléaire. Ainsi se trouvent constitués deux noyaux dans l'intérieur de la cellule. Celle-ci se divise, à son tour, soit par la formation d'un plan de segmentation, soit par un étranglement qui s'accuse de plus en plus jusqu'à amener la séparation de l'élément cellulaire primitif en deux nouveaux éléments cellulaires qui chacun possèdent un noyau (RANVIER) ».

Telle est schématiquement décrite la division indirecte (fig. 60).

C'est par l'un ou l'autre de ces deux modes de division et de multiplication cellulaires que la plupart des histologistes expliquent la rénovation des cellules des tissus.

Il n'est pas actuellement possible de donner la raison de l'existence de deux modes différents de division cellulaire. Peut-être une cellule se divise-t-elle par karyokinèse quand elle est en voie d'évolution, de transformation, quand elle doit donner naissance à des cellules différentes par quelque point de la cellule mère ; la karyokinèse serait un processus différenciateur (REGAUD).

2° Cellules sans reproduction. — Quoi qu'il en soit, il est des cellules qui paraissent ne se diviser par aucun des modes de segmentation connus. Les cellules nerveuses en sont un exemple. Ces cellules évoluent, se développent, mais ne se reproduisent pas.

3° Reproduction dans les états pathologiques. — A l'état pathologique la multiplication des cellules par division

directe ou par karyokinèse est souvent observée. Les causes d'irritation légère, qui n'altèrent pas profondément la vitalité des cellules provoquent souvent la multiplication de ces cellules. Nous aurons à signaler en étudiant les tumeurs, l'importance

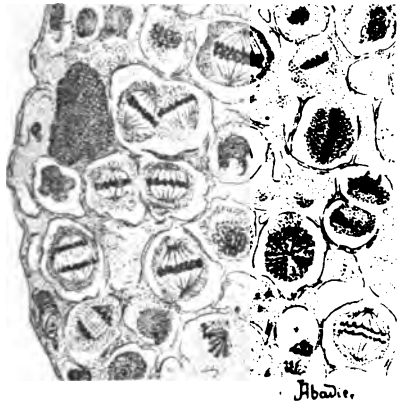


Fig. 61.
Karyokinèse.
Préparation de testicule normal de larve de salamandre (fig. de TRIPIER, d'après des préparations de CAULLERY).

que l'on a attribuée dans la pathogénie des néoplasies, aux karyokinèses souvent anormales des cellules cancéreuses.

4° **Conception de M. Tripier.** — Nous avons, en étudiant les réactions du globule blanc, signalé la conception de M. TRIPIER sur la rénovation des éléments des tissus et sur le rôle des éléments du sang, dans cette rénovation.

Ce sont les éléments du sang qui à l'état normal renouvellent, rajeunissent en quelque sorte les éléments des tissus.

La division des cellules différenciées des tissus n'intervient pas pour remplacer les cellules dont l'évolution est terminée. Aussi bien cette division, au moins pour ce qui concerne la multiplication par karyokinèse n'a jamais été constatée par M. TRI-

PIER sur les tissus de l'organisme qui a atteint son complet développement.

« En fixant les tissus vivants de l'organisme formé, comme on le fait pour ceux de l'organisme en voie de formation, on devrait voir aussi bien les phénomènes karyokinétiques dans les deux cas, tandis que, en réalité, on ne les observe manifestement que dans les périodes embryogéniques, notamment sur les organes de la génération des végétaux et des animaux. »

En ce qui concerne l'état pathologique M. TRIPIER fait remarquer que les apparences de karyokinèses sont rares par rapport au nombre des cellules produites parfois en grande abondance. Ce que l'on voit en étudiant les productions pathologiques, et particulièrement les tumeurs, ce sont des cellules volumineuses, à protoplasma hyalin, qui sont manifestement altérées et non en voie de rénovation. Il s'agit de cellules présentant des altérations nucléaires « ne donnant que l'apparence vaine de la karyokinèse ». Les figures que l'on observe sont des figures de pseudo-karyokinèse.

Telle est la conception de M. TRIPIER. Elle s'oppose de la manière la plus absolue à la conception classique. Il était nécessaire de les faire toutes deux connaître.

CHAPITRE II

RÉACTIONS ANATOMIQUES DES CELLULES

ÉPITHÉLIALES ET PARENCHYMATEUSES

Nous avons à envisager ici uniquement les réactions pathologiques des cellules épithéliales et parenchymateuses. L'étude de leurs réactions normales, sécrétions glandulaires, etc., infiniment complexes, nous entraînerait trop loin.

Les cellules, éléments différenciés adaptés à des fonctions bien définies, spécialisées pour ainsi dire, possédant des aptitudes évolutives restreintes ont des réactions pathologiques spéciales.

Les cellules épithéliales et parenchymateuses peuvent être le point de départ de tumeurs. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

Leurs réactions les plus intéressantes sont provoquées par les causes d'ordre irritatif (infections, intoxications). On a beaucoup discuté sur la question de l'inflammation parenchymateuse, nous en dirons quelques mots avant de passer à l'étude des dégénérescences.

§ 1. — Inflammation parenchymateuse

Virchow admettait l'existence de cette inflammation et depuis lui nombre d'auteurs ont soutenu cette opinion.

Au cours de certains processus inflammatoires, les agents microbiens et surtout leurs produits toxiques portent leur action sur les cellules des parenchymes; les lésions du tissu interstitiel sont nulles ou très peu accusées. De semblables faits

ont été décrits à propos des inflammations du rein, du muscle cardiaque (RENAUT, REGAUD et MOLLARD).

« On n'a pas le droit d'exclure des réactions inflammatoires celles dont sont capables les cellules dites « nobles » des tissus. Ces éléments ne demeurent pas passifs, incapables de réagir pour eux-mêmes, et d'entrer en lutte pour leur propre existence. Quand on les examine autrement que sommairement dans les circonstances pathologiques, quand on fait d'eux une analyse histologique soigneuse et véritablement cytologique, on cesse immédiatement de conclure qu'il n'y a pour eux, au cas d'une agression que l'alternative de la survivance passive ou la mort » (RENAUT).

Le plus souvent, cependant on constate à la fois des modifications des cellules nobles et des signes de réaction du tissu interstitiel et certains anatomo-pathologistes regardent cette réaction du tissu interstitiel comme le fait primitif.

Si l'on étudie par exemple les lésions provoquées par l'inflammation au niveau de la peau et des muqueuses on constate l'étroite association des réactions conjonctives et épithéliales (CORNIL).

C'est sur cette corrélation intime des phénomènes qu'insiste particulièrement M. TRIPIER. L'inflammation est pour lui un processus tissulaire dans lequel le rôle des vaisseaux et des éléments figurés du sang est particulièrement important. L'inflammation ne saurait être tantôt parenchymateuse, tantôt interstitielle ; elle n'est qu'une modification apportée aux phénomènes normaux de nutrition et de rénovation cellulaire, en même temps que de destruction, qui se rapportent à toutes les parties constituantes des tissus et non pas seulement à certains éléments qui ne sauraient être considérés isolément. L'étroite union physiologique de l'épithélium avec son tissu de soutien, des cellules parenchymateuses avec le tissu conjonctif explique leurs réactions simultanées et synergiques dans les états pathologiques. L'irritation d'un épithélium provoque des réactions de son tissu de soutien : CORNIL a constaté ce fait pour l'épithélium cornéen. Il ne s'en suit pas cependant que les cellules épithéliales ne puissent avoir, à l'encontre des agents irritants,

s réactions qui leur soient propres (multiplication, hypertrophie, etc.).

§ 2. — Dégénérescences cellulaires (surcharges et infiltrations)

Les dégénérescences d'ordres divers sont le résultat fréquent de l'atteinte des cellules épithéliales. Nous les étudierons à cette place, tout en reconnaissant que d'autres cellules, peuvent les présenter également.

Les descriptions données par les auteurs des divers processus mis sous le nom de *dégénérescences cellulaires* sont loin d'être semblables les unes aux autres. Il s'agit en réalité de lésions encore mal connues dont la pathogénie est obscure et les caractères distinctifs parfois peu nets.

La classification de Chantemesse et Podwyssotsky peut être adoptée. Ces auteurs distinguent :

Dégénérescence albuminoïde .	Avec coagulation du protoplasma. . . .	Tuméfaction, trouble (dégénérescence parenchymateuse cireuse).
		Nécrose et coagulation.
		Dégénérescence hyaline.
		— amyloïde.
		— cornée.
	Avec liquéfaction du protoplasme.	Dégénérescence aqueuse (vésiculeuse colloïde).
		Dégénérescence muqueuse.

Dégénérescence hydrocarbonée; dégénérescence glycogénique.
Dégénérescence graisseuse.
Dégénérescence pigmentaire.

1 **Tuméfaction trouble.** — Elle est encore désignée sous le nom de dégénérescence granuleuse parenchymateuse. Elle se caractérise par l'augmentation de volume des cellules dont le protoplasma est devenu trouble et granuleux.

On a rattaché cet état du protoplasma à la précipitation, à la coagulation de l'albumine organique.

On peut avec Cornil, Roger rapprocher de la tuméfaction

trouble la *nécrose dite de coagulation* et la dégénérescence très spéciale qui frappe les muscles striés et que ZENKER a décrit sous le nom de *dégénérescence cireuse*.

Il y a des ressemblances entre les processus que nous venons de décrire et celui que nous allons étudier.

2° Dégénérescence vitreuse ou hyaline. — Elle atteint surtout le tissu conjonctif, à l'inverse de la tuméfaction trouble qui frappe les cellules des parenchymes.

Les tissus atteints ont un aspect mat et vitrifié uniforme, ils forment une masse homogène que l'on peut comparer à la substance fondamentale du cartilage hyalin.

On peut observer cette dégénérescence dans la paroi des artères atteintes d'anévrismes; et nombre d'auteurs ont signalé l'aspect homogène, hyalin, vitreux, des tuniques qui forment la paroi de la dilatation anévrysmale.

3° Dégénérescence amyloïde. — Le mot de « dégénérescence amyloïde » a été créé par WIRCHOW. La lésion avait été vue auparavant par ROKITANSKY, CHRISTENSEN.

WIRCHOW attribue la lésion à la transformation des tissus en une substance analogue à l'amidon animal. KEKULE et SCHMIDT ont montré par des analyses qu'il s'agissait en réalité d'une substance protéïque, azotée.

On met facilement en évidence la transformation amyloïde des tissus au moyen de réactifs bien connus : l'iode (méthode de Wirchow) le violet de méthylaniline (méthode JURGENS).

La solution iodo-iodurée colore le tissu amyloïde en rouge brun accajou, le violet de méthylaniline lui donne une teinte rouge rubis.

La dégénérescence amyloïde atteint surtout les tissus mésodermiques et avec prédilection les parois vasculaires.

Dans certains cas de dégénérescence amyloïde très étendue envahissant en larges nappes un organe (rein, foie) on s'est demandé si les cellules nobles de cet organe ne participaient pas à la formation des ilots de dégénérescence. Il est difficile, dans la dégénérescence amyloïde du foie, de savoir s'il s'agit d'une

umulation péri-vasculaire de substance amyloïde ou si l'on it faire intervenir une modification des cellules hépatiques iles-mêmes.

On peut observer la dégénérescence amyloïde dans un grand mbre d'organes et de tissus : foie, rein, rate (rate lardacée, te sagou), intestin, muscles, ganglions lymphatiques, etc. le peut être très étendue ou très localisée, ou très circonscrite.

Dans les cas où la dégénérescence amyloïde a envahi plusieurs eres à la fois (rein, foie, rate, intestin), elle se traduit par decoloration des muqueuses, la perte des forces, l'hypertro- ie du foie et de la rate, la diarrhée, la polyurie avec urines ires très albumineuses.

La dégénérescence amyloïde est consécutive à certains pro- sus toxi-infectieux chroniques. Elle s'observe chez les tuber- leux chroniques et particulièrement chez les malades porteurs lésions ostéo-articulaires fistuleuses, de lésions suppurées ; ez les syphilitiques, plus rarement chez les cancéreux, les alcoo- ques, les paludéens.

Expérimentalement, par injection de toxines microbiennes, a pu reproduire la dégénérescence amyloïde (Birsh-Hirsch- , Charrin, Krawkow et Davidson).

4 **Dégénérescence cornée.** — Elle est caractérisée par le eloppement anormal du processus de kératinisation en des ints où normalement il s'observe, ou par son apparition en points où il ne s'observe pas d'ordinaire.

On a rangé sous le nom de dégénérescence cornée des cas très semblables : icthyose, leucoplasie des diverses muqueuses, meroïdes.

Le mot de dégénérescence ne s'applique pas à tous les cas une égale justesse, et devrait pour certains d'entre eux être mplacé par celui beaucoup plus exact d'hypergenèse, d'hyper- duction cornée.

5 **Dégénérescence aqueuse.** — Les auteurs ne s'entendent sur les caractères de cette variété de dégénérescence. Plu- eurs n'en font pas mention.

« Elle est caractérisée par une sorte d'hydropisie cellulaire c'est-à-dire par la formation de petits kystes remplis d'une matière albuminoïde très liquide. Elle s'observe fréquemment dans les cellules glandulaires ou nerveuses » (Roger).

On observerait ce processus dans les infections et les intoxications (fièvre typhoïde, choléra, etc.)

Roger rapproche cette variété de dégénérescence de la dégénérescence transparente observée par Hanot sur le foie des cholériques. Le protoplasma des cellules hépatiques devient dans ce cas absolument transparent.

6° Dégénérescence muqueuse. — La substance muqueuse existe à l'état normal, sécrétée par un certain nombre de glandes (glandes des voies respiratoires, du tube digestif, des organes génito-urinaires). On la trouve également dans le tissu conjonctif embryonnaire au stade dit « stade muqueux », dont le type est le tissu muqueux du cordon ombilical.

La dégénérescence muqueuse s'observe dans les cas d'inflammation des glandes muqueuses provoquant des phénomènes d'hypersécrétion, (catarrhe bronchique, entérite muco-membraneuse, dysenterie).

Rindfleisch attribue à la dégénérescence muqueuse le ramollissement des cartilages costaux chez les vieillards.

La dégénérescence muqueuse peut envahir tout le tissu conjonctif et surtout le tissu cellulaire sous-cutané (myxœdème).

La dégénérescence muqueuse s'observe fréquemment au niveau des tumeurs. On a même décrit des tumeurs uniquement formées de tissu muqueux (myxomes).

7° Dégénérescence glycogénique. — Dans certains cas les cellules de certains organes présentent de la dégénérescence ou plutôt de la surcharge, de l'infiltration glycogénique, que l'on peut mettre facilement en évidence en traitant ces organes par l'iode (coloration brune).

L'infiltration glycogénique s'observe chez les diabétiques au niveau du foie, du rein, du pancréas.

Les cellules des tumeurs, particulièrement des tumeurs à marche rapide contiennent une très grande quantité de glycogène (voir *Tumeurs*, page 452).

8° **Dégénérescence graisseuse**. — On a parfois décrit sous ce nom deux processus qu'il importe de distinguer soigneusement : la *dégénérescence graisseuse* proprement dite, ou stéatose, et la *surcharge adipeuse*.

Dans les cellules stéatosées, le protoplasma est détruit; les cellules qui présentent de la surcharge adipeuse ont au contraire conservé l'intégrité de leurs fonctions. On n'est pas d'accord sur les cas appartenant à chaque catégorie.

Les granulations graisseuses sont plus ou moins abondantes suivant les cas; tantôt il s'agit seulement de quelques granulations intra-cellulaires, tantôt, le protoplasma tout entier de la cellule est occupé par la graisse.

On décèle facilement par l'acide osmique la présence de la graisse dans les tissus : l'acide osmique donne aux granulations graisseuses une coloration noire.

A l'état normal, certaines cellules de l'organisme subissent une transformation graisseuse plus ou moins complète (cellules des glandes sébacées par exemple).

A l'état pathologique, certains organes qui normalement ne contiennent pas de graisse en deviennent infiltrés. Ce sont ces cas que la plupart des auteurs rangent sous la dénomination de dégénérescence graisseuse. Cette dégénérescence atteint de préférence le foie, le rein, les muscles. Elle s'observe dans l'empoisonnement par le phosphore, l'arsenic, etc.

Les cellules parenchymateuses prennent une part directe à la formation de la graisse. Les substances albuminoïdes contenues dans les cellules peuvent en effet se transformer en graisses. Altmann a pu saisir par l'examen microscopique cette transformation graisseuse des éléments albuminoïdes.

A côté des dégénérescences graisseuses il existe des surcharges graisseuses. La graisse s'accumule dans certains tissus (hypoderme, épiploons, chez les obèses; foie chez les femelles pendant la période de lactation, etc.)

M. Cornil range dans les surcharges graisseuses l'infiltration graisseuse du myocarde.

M. Tripier distingue l'état gras des éléments cellulaires des tissus, de la dégénérescence granulo-graisseuse.

Dans l'*état gras*, il y a surcharge graisseuse de cellules qui n'ont subi aucune atrophie, aucune altération dans leur structure, aucun amoindrissement dans leurs fonctions. La plupart des cas décrits ordinairement sous le titre de dégénérescence graisseuse du myocarde, du rein, du foie sont en réalité des cas où n'existe que la simple surcharge graisseuse des cellules.

Dans quelques cas, « l'état graisseux des cellules s'accompagne de phénomènes de diminution de volume, de désintégration, de disparition de ces éléments. Cet état coexiste toujours avec des phénomènes inflammatoires » (Tripier). Il s'agit alors de *dégénérescence granulo-graisseuse* vraie, bien différente de la surcharge graisseuse.

En résumé, une cellule peut donc se charger de granulations graisseuses, ou subir elle-même pour son propre compte, aux dépens de son protoplasma une transformation graisseuse. Dans le premier cas, il s'agit de *surcharge graisseuse*, dans le second de *dégénérescence* proprement dite. M. Tripier revendique pour la surcharge graisseuse la plupart des cas regardés comme ressortant à la dégénérescence. Son élève Gallavardin a soutenu ces vues dans sa thèse sur la « dégénérescence graisseuse du cœur considérée comme surcharge adipeuse de la fibre ».

9° Dégénérescence pigmentaire. — Les granulations colorées que peuvent contenir les cellules des tissus sont très nombreuses.

« Ces granulations colorées peuvent venir toutes formées du dehors, comme on l'a observé pour le charbon végétal ; elles peuvent provenir d'une matière colorante dissoute infiltrant une cellule et s'y concrétant, comme cela s'observe pour la matière colorante du sang et de la bile : enfin des grains colorés peuvent être élaborés par la cellule elle-même (Cornil).

L'infiltration cellulaire par des particules solides venues du dehors, s'observe dans l'anthracose pulmonaire.

La plupart des pigments cellulaires proviennent de la transformation du pigment sanguin, de l'hémoglobine. L'hémoglobine, pigment ferrugineux, se dédouble facilement dans l'organisme en un composé albuminoïde, la globine, et en un noyau ferrugineux : l'hématoporphyrine. L'hématoporphyrine peut perdre son fer et donner la bilirubine.

A l'état pathologique, l'hémoglobine se transforme en produits pigmentaires variés que l'on a classés en deux grande groupes.

L'un est le *groupe des pigments ferrugineux* dont le type est le pigment ocre décrit par NEUMANN sous le nom d'hémosidérine, et par AUSCHER et LAPICQUE sous le nom de rubigine.

L'autre groupe de pigments dérivés de l'hémoglobine est le *groupe des pigments non ferrugineux*. WIRCHOW a donné à ce pigment non ferrugineux le nom d'hématoïdine.

Le pigment ferrugineux peut, dans certains états pathologiques, se produire avec abondance et infiltrer les cellules hépatiques, puis les cellules de la plupart des parenchymes, donnant lieu à la lésion connue sous le nom d'hémosidérose viscérale.

Celle-ci se produit toutes les fois que dans l'organisme il y a mise en liberté prolongée d'une certaine quantité d'hémoglobine en excès. Il n'est pas nécessaire, si le foie est malade, que cette quantité soit considérable pour produire l'hémosidérose ; l'hémoglobine en effet n'a plus dans ces conditions pour être éliminée que la partie restée saine du foie. Cette partie hyperfonctionne par suppléance, comme si la quantité d'hémoglobine à éliminer était considérable. Le résultat de cette hyperfonction est la surcharge ultérieure de la cellule par les pigments qu'elle n'a pu éliminer.

La cellule hépathique insuffisante peut, à son tour, être suppléée par les cellules des diverses glandes de l'économie, ainsi que par les organes lymphoïdes (rate, ganglions, moelle osseuse etc., puis par les cellules de la plupart des parenchymes. Le résultat en est une surcharge pigmentaire de toutes les cellules : c'est l'hémosidérose viscérale (DUVERNAY, REGAUD).

Les grains pigmentaires ferrugineux sont facilement mis en évidence par le sulfhydrate d'ammoniaque qui les colore en noir

et surtout par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique qui leur donnent une belle coloration bleue.

A côté de ces pigments il faut placer le pigment noir ou mélanine. Il existe à l'état normal dans la peau, la choroïde on le trouve en grande abondance dans les tumeurs mélaniques;

Ce pigment ne contient pas de fer. Il se présente sous forme de granulations arrondies plus ou moins volumineuses douées de mouvements browniens.

Enfin notons que le mot de dégénérescence ne s'applique pas toujours exactement aux faits étudiés; il s'agit le plus souvent d'*infiltration*, de surcharge (comme pour la prétendue dégénérescence graisseuse) et non de dégénérescence.

On rapproche des dégénérescences que nous venons de décrire des modifications dans la structure et la composition chimique de certains tissus qui s'infiltrent de sels calcaires, de sels uratiques, etc.

10° Infiltration calcaire. — Cette infiltration des tissus par le carbonate et le phosphate tricalcique est fréquemment observée au niveau des cartilages, chez les vieillards, au niveau des artères, (athérome), au niveau des foyers d'inflammation chroniques, surtout d'inflammation tuberculeuse.

On trouve également l'infiltration calcaire dans le tissu d'un grand nombre de tumeurs, (chondromes, sarcomes, myomes, parois de kystes, etc.).

Litten a pu reproduire une calcification temporaire de quelques cellules du rein par ligature pendant une heure de l'artère rénale.

Charcot a vu cette infiltration apparaître dans l'intoxication plombique.

11° Infiltration uratique. — Le type de cette infiltration est constitué par les dépôts uratiques des goutteux, constitués en majeure partie d'urate de soude mélangé à une petite quantité d'urate de chaux et de magnésie.

Les bourses séreuses, les ligaments, les tendons mais aussi les organes peuvent présenter l'infiltration uratique.

12° Calculs. — Le processus qui aboutit à la formation des calculs peut être étudié ici sommairement. Il n'est pas connu dans tous ses détails.

Cependant on a dégagé l'importance de certains facteurs dont le rôle semble être de première importance, tel que l'inflammation plus ou moins accusée du tissu, de la muqueuse au niveau duquel se produit la précipitation des substances minérales.

C'est autour des débris organiques, que se produit sous l'influence d'un processus infectieux la précipitation des substances qui forment le calcul.

Ces faits ont été bien mis en évidence pour la lithiase biliaire. Au centre du calcul on peut retrouver un noyau de substance organique et des microbes vivants.

L'action des causes infectieuses dans la production des calculs biliaires a été mise hors de doute depuis une douzaine d'années par les travaux de Dupré, Gilbert, et Girrode, Lemanne, Dominici, Naunyn et son école, etc.

§ 3. — Atrophie, hypertrophie

« Si l'on s'en tient strictement à la définition de l'atrophie et de l'hypertrophie, il ne faut appliquer ces termes qu'à l'augmentation de volume des organes des tissus et de leurs éléments cellulaires correspondants, par augmentation ou diminution de leurs phénomènes de nutrition en rapport d'une part avec l'augmentation ou la diminution de l'activité circulatoire, et d'autre part avec leur action fonctionnelle augmentée ou diminuée sans changement dans la structure des tissus ». (Tripier).

« Cette définition contient tous les caractères essentiels de l'atrophie et de l'hypertrophie vraies : elle signale l'augmentation ou la diminution de tous les éléments constitutifs d'un organe, le rôle prépondérant de la circulation et de l'activité fonctionnelle de cet organe, l'absence de toute altération dans la structure des tissus.

Il faut ajouter avec M. Tripier, pour achever de définir l'atrophie et l'hypertrophie vraies, le caractère durable sinon définitif des modification anatomiques.

Il était nécessaire de donner une définition précise de l'atrophie et de l'hypertrophie vraies. On a confondu en effet sous ce nom des processus absolument dissemblables.

C'est ainsi qu'à côté des atrophies que l'on peut appeler simples (inanition, amaigrissement), on a décrit sous le même nom des altérations régressives des tissus succédant à des lésions inflammatoires.

1° Atrophie. — On peut prendre comme type de l'atrophie simple celle que l'on observe dans l'amaigrissement.

En pareil cas on peut constater par exemple la diminution de volume des faisceaux musculaires, la disparition de la graisse contenue dans les cellules adipeuses, etc. ; la structure des tissus n'a subi aucune modification.

Le plus souvent, l'atrophie n'est que la conséquence d'inflammations chroniques; le tissu fibreux est venu remplir les vides laissés par la diminution de nombre et de volume des cellules propres des organes atteints.

Ces atrophies post-inflammatoires sont très souvent observées, il n'est pas toujours facile d'établir une limite nette entre elles et les atrophies simples : elles méritent cependant d'en être distinguées.

2° Hypertrophie. — On doit également distinguer dans les hypertrophies comme dans les atrophies, des hypertrophies simples et des hypertrophies inflammatoires.

L'exemple le plus souvent cité d'hypertrophie simple est celui de l'hypertrophie du cœur. Lorsque le cœur éprouve un obstacle du côté de la circulation périphérique sa puissance fonctionnelle s'accroît, il s'hypertrophie.

On a admis que cette hypertrophie est due à une multiplication des fibres musculaires cardiaques; mais les constatations histologiques ne confirment pas cette opinion.

L'hypertrophie est due au développement, à l'augmentation de tous les éléments qui entrent dans la constitution du myocarde.

Le plus souvent l'hypertrophie s'observe sur des organes présentant des signes manifestes d'inflammation chronique.

L'hypertrophie inflammatoire peut n'être qu'un stade d'une inflammation qui aboutira plus tard à l'atrophie. Dans quelques cas cependant, le processus inflammatoire n'aboutit pas à l'atrophie; l'organe conserve son volume normal ou reste hypertrophié.

Divers facteurs entrent en jeu dans ce cas. Tantôt il s'agit de pseudo-hypertrophie; le tissu présente une surcharge graisseuse parfois énorme qui explique l'aspect hypertrophique. Plus rarement l'hypertrophie s'explique par le développement du tissu fibreux de sclérose.

Il faut aussi tenir compte de l'hypertrophie compensatrice des éléments nobles des organes qui soumis à une suractivité fonctionnelle plus grande présentent des phénomènes d'hypernutrition manifestes.

Cette hypertrophie compensatrice a été observée dans les cirrhoses du foie, et CHAUFFARD a signalé l'hypertrophie supplémentaire de certaines portions du parenchyme rénal dans les néphrites chroniques.

En résumé, sous le nom d'atrophie on a décrit des cas tout à fait dissemblables. Il en est de même en ce qui concerne l'hypertrophie. C'est ainsi que l'on désigne par le même terme l'atrophie simple sans dégénérescence que l'on observe dans l'amaigrissement, l'involution de certains organes (atrophie du thymus, de l'ovaire après la ménopause, etc.), et enfin l'atrophie consécutive aux inflammations chroniques.

Il serait utile de séparer ces processus d'ordre très divers, artificiellement réunis.

SECTION II

RÉACTIONS ANATOMIQUES TISSULAIRES

Nous avons dit que la plupart des réactions anatomiques sont complexes et tissulaires. En ce qui concerne l'inflammation notamment, ceci plaide contre la théorie de METCHNIKOFF qui veut réduire ce processus à la phagocytose, à la digestion monocellulaire du leucocyte analogue à celle de l'amibe. Mais, précisément, l'inflammation est le propre des tissus des animaux supérieurs, chez qui certaines cellules peuvent bien réagir à la façon d'une amibe, mais ne réagissent pas seules, *exercent et subissent des réactions*, principalement sous la dépendance du système vasculaire. L'amibe peut digérer, se multiplier, mourir par une sorte de nécrose analogue à celle des cellules des parenchymes des animaux supérieurs, mais cela n'est pas l'inflammation, bien qu'il y ait dans celle-ci des processus de digestion intra-cellulaire, de multiplication, etc...; chacun de ces processus élementaires isolé ne suffit pas à constituer l'inflammation telle qu'on l'entend en pathologie, ou bien il faut changer la signification séculaire du mot.

Pour faire de l'inflammation il faut des vaisseaux, un système vaso moteur, des cellules, c'est-à-dire tout un ensemble de tissus : l'inflammation n'est donc pas un processus uniquement cellulaire comme l'ont soutenu successivement et par des arguments différents VIRCHOW et METCHNIKOFF; *c'est le type des processus tissulaires et complexes*. C'est par elle que nous commencerons.

Nous étudierons ensuite les *inflammations nodulaires* et la

tuberculose, et enfin les *suites* de l'inflammation : suppuration, gangrène, processus pseudo-membraneux.

CHAPITRE PREMIER

INFLAMMATION

On peut juger de l'importance de l'inflammation dans l'étude des phénomènes pathologiques d'après les quelques données suivantes.

Tout d'abord l'histoire de l'inflammation se confond en partie avec celle de la médecine; les innombrables discussions qui ont été soutenues sur l'essence des phénomènes pathologiques, ont porté ou retenti sur l'inflammation; presque toutes les découvertes étiologiques, pathogéniques, anatomiques, ont plus ou moins modifié nos notions sur ce processus général; les découvertes pastoriennes notamment ont éclairé sa pathogénie d'une vive lueur.

Le domaine de l'inflammation semble s'être étendu au point d'englober tous les processus anatomo-pathologiques, au point même qu'on a accusé ce terme de n'avoir plus de signification précise, et, pour tout comprendre, de ne plus rien signifier de précis.

1° **Définition**. — Ainsi M. Brault écrit : « L'inflammation comprend l'ensemble des phénomènes dont les éléments anatomiques, les tissus ou les organes sont le siège quand ils sont soumis à des excitants non naturels ». Comme le font remarquer M. Tripier et M. Bard, une conception aussi large de l'inflammation conduirait à la négation de son individualité.

L'expression d'inflammation, disait Andral dès 1829, est devenu tellement vague, son interprétation tellement arbitraire qu'elle a réellement perdu toute valeur. »

Faut-il donc renoncer à définir l'inflammation, et à préciser ses causes? Non, « la clinique qui est encore le meilleur guide dans ces études pathologiques a persisté, malgré les tergiver-

sations de l'histologie pathologique, à reconnaître à des affections d'ailleurs diverses une nature inflammatoire » (BARD).

On pourrait en tout cas concevoir ce processus, sinon comme un processus pathologique défini, du moins comme intervenant seulement à titre d'élément surajouté et de complication; c'est la conception de M. BARD qui la définit : « une manière d'être, une physionomie propre, qui appartient à un nombre de processus pathologiques d'ailleurs les plus divers »... « un syndrome anatomique qui accompagne et complique des lésions diverses ».

Pour M. BARD, « la prolifération cellulaire intense témoigne, comme les phénomènes vasculaires eux-mêmes, de la suractivité de nutrition et de formation qui constitue en somme le caractère principal de l'inflammation ».

M. TRIPIER précise davantage et donne la définition suivante « L'inflammation est caractérisée par des phénomènes pathologiques de cause connue ou inconnue, consistant dans un trouble local des phénomènes de nutrition et de rénovation cellulaire, avec hyperplasie cellulaire et, le plus souvent, avec modification de la structure des tissus; cette lésion étant susceptible de s'étendre et même de se généraliser, mais aussi de guérir ».

2° Historique. — Les anciens ne connaissaient que les phénomènes objectifs de l'inflammation, réunis par CELSE : *chaleur, rougeur, tumeur, douleur*. L'étude des inflammations chroniques nous a montré depuis, que l'inflammation peut exister sans douleur (scléroses viscérales par exemple), sans chaleur, et même sans tuméfaction ni rougeur extérieurement décelable. L'idée la plus juste qui était au fond de la définition des anciens était celle de *tuméfaction*, correspondant en somme à la notion moderne de l'exsudat presque constant dans l'inflammation. Hippocrate avait en plus une idée générale fort juste de l'irritation locale cause de la tuméfaction et de l'inflammation lorsqu'il disait : *Ubi stimulus, ibi fluxus*.

HALLER et SPALLANZANI firent revivre cette notion, après des siècles d'oubli, en attirant l'attention non seulement sur les phénomènes vasculaires mais encore sur l'*irritabilité des tissus*

Cependant on se perdait en considérations vagues sur des hypothèses philosophiques ou sur les phénomènes vasculaires de l'inflammation, lorsque HUNTER en 1795 ébaucha de remarquable façon l'anatomie pathologique des processus inflammatoire et eut le grand mérite d'appliquer le premier l'expérimentation à l'étude du phénomène. En irritant par congélation les vaisseaux de l'oreille d'un lapin, il observe que l'inflammation est un phénomène *actif*, une exagération de la vitalité des parties, due à l'afflux de sang par *dilatation active* des petits vaisseaux ; et que la congestion ne suffit pas pour qu'il y ait inflammation et qu'il faut « un épanchement hors des vaisseaux de la lymphe coagulable et plastique ».

Au début du XIXe siècle la fameuse doctrine de BROUSSAIS (1807-1834) sur les *phlegmasies* rattache toutes les maladies à l'inflammation.

« C'était mieux qu'une lésion, mieux qu'un trouble physiologique, c'était une maladie. C'était la *maladie*, à une époque où la maladie c'était l'irritation. L'irritation qui était plus ou moins ardente prit un nom ancien, on l'appela l'inflammation » (BOUCHARD).

Toute la première moitié du XIXe siècle fut consacré à ces théories puis à des discussions sur le rôle des vaisseaux, du sang, de la fibrine dans l'inflammation.

ROKITANSKY admet la *crase fibrineuse*, mais a le mérite de substituer (à la suite de HUNTER) aux symptômes de l'inflammation ses produits pathologiques, les *exsudats*.

Nous ne faisons que rappeler la *théorie de l'attraction*, précurseur de la chimiotaxie moderne (les tissus irrités auraient attiré les éléments du sang), et la *théorie des blastèmes* de SCHWANN, soutenu en France avec éclat par Ch. ROBIN (sorte de génération spontanée d'éléments nouveaux dans les exsudats).

Avec VIRCHOW (1854-1862) commence la période moderne où les théories s'appuient sur de solides faits d'observation.

VIRCHOW attribue l'inflammation aux réactions et à la multiplication des cellules fixes des tissus. Le rôle des vaisseaux passe pour lui au second plan : des tissus non vascularisés (cornée, cartilages) lorsqu'ils sont enflammés, présentent des modifica-

tions manifestes de leurs cellules (tuméfaction, hyperplasie) en dehors de toute intervention des vaisseaux.

Ce sont les cellules fixes qui jouent le rôle capital dans les phénomènes observés. VIRCHOW attribue d'ailleurs à ces cellules d'importantes propriétés (irritabilité fonctionnelle, nutritive et formative) que l'inflammation si elle n'est pas trop intense réveille et met en jeu.

Avec COHNHEIM les *phénomènes vasculaires* prennent une importance primordiale. La *diapédèse*, mise par lui en lumière, l'issue des leucocytes hors des vaisseaux et leurs migrations dans les tissus caractérisent et définissent l'inflammation. Dilatation vasculaire, exsudation plastique, diapédèse, sont les trois principaux facteurs. Mais pour COHNHEIM le phénomène essentiel est une *altération* du vaisseau qui laisse passer les globules.

Cependant les découvertes de PASTEUR et la doctrine de l'infection vinrent changer, sinon les lésions, du moins leur interprétation et la pathogénie de l'inflammation.

Puis METCHNIKOFF complète la théorie de COHNHEIM en faisant intervenir les propriétés spéciales des leucocytes diapédésés.

Ces leucocytes constituent autant de cellules actives susceptibles d'englober les parasites et de les détruire. La *phagocytose*, le *pouvoir chimiotactique* positif ou négatif des microbes ou de leurs toxines, la notion de lutte cyto-microbienne, de réactions défensives de l'organisme tels sont les points importants de la conception de METCHNIKOFF.

Nous aurons à revenir d'ailleurs sur ces théories et sur les critiques qui leur ont été adressées.

Ce qui caractérise les recherches modernes sur l'inflammation c'est l'usage constant de la méthode expérimentale et la notion plus exacte des causes les plus fréquentes du processus : microbes et toxines. Après avoir attribué l'inflammation aux microbes eux-mêmes, on découvre à la suite d'ARLOING les toxines phlogogènes, on rapproche entre elles toutes les sécrétions cellulaires, qu'elles proviennent d'un microbe (toxines) d'une glande à venin ou d'une cellule de notre organisme (auto-intoxication), pour prouver que toutes peuvent produire l'inflammation. BOUCHARD, CHARRIN et GLEY, ARLOING montrent les rapports immédiats

entre les toxines et les phénomènes de dilatation vasculaire, les reflexes vaso-moteurs qui conditionnent l'inflammation.

Les théories humorales sur le rôle des sérums et des exsudats se développent parallèlement, surtout en France sous l'impulsion de M. Bouchard et ses élèves : les propriétés bactéricides, antitoxiques, agglutinantes, des humeurs se produisent à la suite des phénomènes inflammatoires et en montrent l'importance (voir 3e partie).

Pendant ce temps la théorie phagocytaire de Metchnikoff subit des alternatives diverses mais reste une des plus admises dans la pathogénie de l'inflammation. M. Tripier l'a vivement critiquée ; on trouvera cette discussion page 386.

§ 1. — Étiologie et pathogénie de l'inflammation

Les causes de l'inflammation sont innombrables ; depuis l'ère pastorienne on s'occupe surtout des causes microbiennes : ce sont les plus fréquentes et les plus importantes mais ce ne sont pas les seules.

On distingue les causes *microbiennes* et *toxiniques*, *toxiques*, *physiques* et *mécaniques*.

Quel est le mécanisme pathogénique par lequel chacune de ces causes détermine l'inflammation ? Est-il le même pour toutes et peut-il se rapporter à un processus univoque ? Voilà ce que nous allons envisager pour chacune des causes.

Pour bien faire comprendre ce mécanisme, rappelons simplement que les principaux phénomènes de l'inflammation sont : les phénomènes vasculaires (vaso-dilatation et stase) la diapédèse, la leucocytose locale avec phagocytose, les réactions des cellules du tissu enflammé (voir plus loin).

1° **Causes microbiennes.** — Ce sont les plus importantes et les plus nombreuses, mais il ne faut pas faire de « *inflammation* » le synonyme de « *infection* ». Tous les microbes pathogènes sont capables de faire de l'inflammation ; on a distingué cependant ceux qui font surtout des infections sanguines

(microbes des septicémies) et ceux qui font surtout des inflammations locales ou diffuses (microbes phlogogènes) simples ou suppurées (pyogènes) ou gangréneuses, ou à fausses membranes. Le streptocoque fait facilement des septicémies (fièvre puerpérale), le pneumocoque des inflammations locales (pneumonie), le staphylocoque des suppurations (furoncle, phlegmon), le vibrion septique et certains anaérobies de la gangrène, le bacille de la diphtérie des fausses membranes. Mais à part quelques rares microbes étroitement spécialisés (vibrion septique, microbes anaérobies des gangrènes, bacillus heminecrobiophilus d'Arloing) la plupart des microbes peuvent créer tous ces processus ou du moins un certain nombre d'entre eux. Les pyogènes font fréquemment des septicémies et inversement ; le streptocoque donne indifféremment la septicémie puerpérale, l'érysipèle, des phlegmons, des pleurésies purulentes... Le bacille diphtérique ne reste pas uniquement cantonné dans la fausse membrane mais diffuse dans le sang et les organes, et nous verrons que la toxine diphtérique peut donner des inflammations locales ou générales, de la gangrène, des inflammations de tous les viscères. Le bacille de Koch lui-même donne non seulement le tubercule (inflammation nodulaire localisée) mais des lésions inflammatoires, non nodulaires et banales.

En un mot la propriété de déterminer de l'inflammation appartient à tous les germes pathogènes ; et celle de déterminer une inflammation à type anatomique déterminé (inflammation simple, suppurée, gangréneuse, diphtéroïde, nodulaire) n'est ordinairement pas l'apanage d'un microbe déterminé. Comme la virulence elle-même, la propriété de faire de l'inflammation et telle ou telle forme d'inflammation est une *propriété contingente* du microbe qui peut apparaître, disparaître, s'atténuer ou s'exalter, soit pour des causes inconnues, soit pour des causes connues ou même par la volonté de l'expérimentateur.

Les raisons de ces variations sont multiples : porte d'entrée de l'infection, état du sujet (espèce, âge, résistance, immunité), dose du virus, qualité de ce dernier (atténuation, exaltation, adaptation, à telle ou telle modalité infectieuse) (voir tous ces facteurs p. 307).

Comment les microbes produisent-ils l'inflammation et ses modalités ?

On a cru tout d'abord que c'était uniquement par eux-mêmes, par la présence de leur corps, agent étranger; la découverte des toxines phlogogènes vint montrer que c'était surtout par leurs poisons. Cependant les corps microbiens eux-mêmes peuvent déterminer l'inflammation; tels les cadavres des bacilles tuberculeux qui, bien dépouillés de leurs toxines et injectés aux animaux, reproduisent encore des tubercules et une inflammation nodulaire typique (PRUDDEN et HODENPYL, SRAUSS et GAMALEIA).

Le microbe agit donc de trois façons : par sa vitalité et en tant que cellule étrangère à l'organisme; par ses toxines solubles et diffusées autour de lui ou loin de lui (exotoxines); par son corps protoplasmique lui-même qui agit soit comme corps étranger simplement irritant, soit comme corps toxique à un haut degré (endotoxines).

2° **Toxines microbiennes**. — On peut donc à l'heure actuelle diviser les toxines inflammatoires en *exotoxines* (ou toxines solubles et qui diffusent) et *endotoxines* adhérant aux corps microbiens).

C'est ARLOING qui en 1888 découvrit et isola la première *exotoxine phlogogène* dans le bouillon des cultures du *pneumobacillus liquefaciens bovis* : il l'isola sous forme d'une poudre blanche et opaque, soluble dans l'eau, et dont l'injection à l'animal produit des effets inflammatoires locaux intenses. Ces effets phlogogènes sont maxima après chauffage à + 80° pendant un quart d'heure ; ils sont détruits par un chauffage à + 110°.

La même année, de CHRISTMAS isola des cultures du *staphylocoque pyogene* une toxine *phlogogène* et *pyogène*. Depuis, on a reproduit tous les types d'inflammation les plus variés avec les toxines pyocyanique (CHARRIN) diphtérique (ROUX et YERSIN, J. COURMONT, DOYON et PAVIOT), tuberculeuse, etc.

Les *endotoxines inflammatoires* ne sont autres que celles des corps microbiens (diverses tuberculines extraites des cadavres des bacilles par KOCH, BEHRING, etc...)

Les degrés et les modalités de l'inflammation causée par les

toxines ne sont pas tant dus à la nature de ces toxines, qu au *mode d'inoculation* et surtout à la *dose*. Ainsi la toxine diphtérique pourra faire toutes les modalités des inflammations parenchymateuses : névrites (Roux et Yersin), hépatites, néphrites (Claude), gangrènes locales (J. Nicolas et P. Courmont) myocardites aiguës ou subaiguës (J. Mollard et Regaud) etc., selon la dose, la voie d'introduction.

La même toxine diphtérique fera de l'inflammation soit localement au point injecté (Roux), soit à distance par l'intermédiaire de la circulation sanguine (lésions énumérées plus haut : dans ce dernier cas elle fera de l'inflammation soit au hasard du premier organe en état de moindre résistance, soit surtout dans les organes éliminateurs : la toxine diphtérique fait des néphrites ; injectée à forte dose dans le sang elle détermine une inflammation suraiguë de l'intestin avec production de fausses membranes et d'hémorrhagie (J. Courmont, Doyon et Paviot

Certaines toxines sont cependant hautement spécifiques : telle la toxine tétanique qui va, loin du foyer de production, agir sur les centres nerveux et déterminer la contracture tétanique. mais précisément, au point de vue de l'inflammation qui nous occupe, elle ne semble pas donnner d'inflammation ni d'altération *appréciable* spécifique des centres nerveux (J. Courmont, Doyon et Paviot) quoi qu'en aient dit d'autres auteurs ; l'inflammation déterminée par l'injection de la toxine tétanique est locale, au point injecté, et les effets à distance, sur les centres, effets spécifiques semblent se produire sans inflammation. Une autre toxine, la toxine diphtérique, peut au contraire avoir une action inflammatoire sur le système nerveux (paralysies post-diphtériques), à distance du foyer microbien qui est la fausse membrane, et avec lésions inflammatoires du nerf (névrites) On voit combien sont multiples et complexes les actions inflammatoires d'un seul foyer microbien tel que celui de la fausse membrane de la diphtérie humaine : inflammations locales (fausse membrane), à distance et précoces (complications inflammatoires viscérales de la diphtérie, formes toxiques, myocardites, néphrites...) ou à distance et tardives, et en quelque sorte spécifiques (paralysies tardives post-diphtériques).

3° **Causes toxiques**. — Beaucoup de corps toxiques, à part les toxines, peuvent créer l'inflammation, et d'autant mieux, en général, que ces corps ont une origine animale.

a. *Corps toxiques d'origine cellulaire*. — Plusieurs d'entre eux se rapprochent des toxines au point d'avoir des effets identiques, tels les venins.

1) Les *venins*, produits de sécrétion de certaines glandes animales, sont extrêmement phlogogènes. Les uns ont une action inflammatoire surtout locale et déterminent comme la toxine diphtérique un œdème actif sous-cutané intense. D'autres agissent sans tuméfaction locale et vont à distance, comme les toxines diphtérique ou tétanique, produire des hémorrhagies, des altérations parenchymateuses, et agir sur les centres nerveux avec ou sans lésions appréciables.

2) Ceci se rapporte surtout aux venins des serpents. On peut en rapprocher certains toxiques d'origine animale tels que la *cantharidine* qui produit une inflammation vésicante locale et une inflammation à distance sur le rein (néphrite aiguë ou subaiguë).

3) Certains *parasites grossiers* animaux (acares, strongles) ou végétaux (champignons) semblent pouvoir aussi donner des lésions inflammatoires; on ne peut pas toujours savoir s'il s'agit d'action toxique ou mécanique.

4) Enfin les *cellules de notre organisme* sécrètent presque toutes des produits toxiques qui peuvent déterminer de l'inflammation. Après certains traumatismes, contusions, épanchements sous-cutanés, fractures non compliquées, oblitérations artérielles mécaniques, les cellules mortes ou altérées peuvent faire de l'inflammation sans participation des microbes. Mais une autre interprétation peut ici être donnée, et, pour M. Tripier, le seul fait de l'oblitération des vaisseaux détermine le processus inflammatoire (congestion, diapédèse, etc...); la pathogénie serait donc mécanique et non toxique.

b. *Corps toxiques minéraux ou organiques*. — L'action inflammatoire des caustiques, des révulsifs est connue. Les suppurations aseptiques produites par le nitrate d'argent, la cocaïne, l'essence de térébenthine en injections sous-cutanées,

sont des types d'inflammations suppuratives toxiques. Beaucoup de constatations histologiques sur l'inflammation ont été faites sur les lésions produites par le nitrate d'argent.

D'ailleurs presque tous les toxiques peuvent déterminer des inflammations chroniques : les myocardites, néphrites, cirrhoses, etc... créées par le plomb, le mercure, l'arsenic, sont des résultats de la sclérose suite de l'inflammation toxique.

4° Causes physiques. — Les agents physiques produisent l'inflammation : chaleur (brulûres aux premiers degrés), rayons solaires (coup de soleil), rayons de Röntgen, (dermites radiothérapiques), radium. Ce sont les rayons violets et ultra-violets du spectre qui produisent l'inflammation. FINSEN a observé les phénomènes histologiques de l'inflammation dans la queue du têtard exposés aux rayons solaires. Le principe de la photothérapie est basé sur l'inflammation produite par certaines radiations du spectre (voir p. 140 photothérapie, et p. 174 radiothéraphie).

5° Causes mécaniques. — On sait que les contusions, fractures, etc. peuvent déterminer l'inflammation ; mais les cas sont le plus souvent complexes; on n'est pas toujours en droit de nier une action microbienne secondaire (microbe introduit ou fixé par le traumatisme), et, même si on parle d'inflammation aseptique, celle-ci peut être due aux produits cellulaires des éléments altérés (comme la fièvre aseptique, voy. p. 985).

L'action des corps étrangers aseptiques dans la création de l'inflammation prête à une discussion plus intéressante. On sait que des parasites grossiers, strongles (LAULANIÉ), demodex folliculorum du chien, champignons (aspergillose), peuvent créer des tubercules, c'est-à-dire une inflammation nodulaire typique, il en est de même de certaines graines volumineuses (DAMASCHINO), des poussières (LEBERT) de la poudre de lycopode (BAUMGARTEN et H. MARTIN) ; ces tubercules diffèrent évidemment de ceux causés par les microbes en ce qu'ils ne sont pas réinoculables en série (H. MARTIN), ce n'en est pas moins de l'inflammation. Bien mieux, CAMUS et PAGNIEZ ont pu faire les mêmes

tubercules à cellules géantes avec des acides gras, mais ici on peut invoquer une action toxique. Enfin les pneumokonioses (inflammations chroniques des poumons) ont été attribuées à l'action purement mécanique des poussières de charbon.

Pour l'action des parasites, même grossiers, on ne peut savoir s'il ne s'agit pas d'une sorte de poison sécrété; mais pour l'action inflammatoire des corps inertes non toxiques, il semble bien à première vue qu'il faille admettre une inflammation d'ordre purement mécanique.

Un type d'inflammation mécanique serait celui de l'expérience typique de Conheim sur la diapédèse, où la seule action de l'air sur le mésentère de la grenouille donne tous les phénomènes de l'inflammation.

6° Discussion du rôle des diverses causes. — Les causes précédentes peuvent se classer en deux groupes : les causes microbiennes et toxiques, et les causes mécaniques et physiques.

L'action des microbes est à rapprocher de celle des toxiques ; nous concevons que ces agents produisent par un mécanisme sensiblement identique une *irritation phlogogène directe*, au point où porte leur action, c'est-à-dire une mise en jeu de l'irritabilité cellulaire laquelle se manifeste selon les cellules irritées ou lésées : 1° par des réflexes vaso-dilatateurs (irritation des extrémités nerveuses ou des centres périphériques) entraînant congestion, diapédèse, leucocytose locale et ses suites (phagocytose, suppuration...) ; 2° par des réactions cellulaires directes contre le microbe ou le toxique (phagocytose, multiplication des cellules fixes, etc.).

Quant à l'action des causes physiques et mécaniques, elle se peut concevoir d'une façon très analogue ; l'agent irritant est une onde lumineuse ou électrique, ou un corps étranger, qui altère directement les cellules, met en jeu les réflexes vasculaires, etc.

Pour J. Courmont ces dernières actions pourraient se ramener à des actions toxiques, car les agents physiques ou mécaniques ne feraient que déterminer la production par les cellules

lésées de substances phlogogènes analogues à celles des parasites ou des toxiques. Pour lui d'ailleurs les inflammations purement mécaniques seraient très rares, et beaucoup, telles que les pneumokonioses, n'auraient pas une origine mécanique. Les observations de R. Tripier montrent en effet que l'on peut trouver des poumons de mineurs absolument infiltrés de très fines poussières de charbon et sans aucune trace d'inflammation. Les expériences de Claisse et Josué (1897) démontreraient de même que l'anthracose expérimentale ne fait pas d'inflammation. En sommes, pour J. Courmont, toute inflammation serait « un processus réactionnel de l'organisme contre une intoxication locale due à un poison soluble » d'origine soit exogène, soit microbienne, soit cellulaire.

M. Tripier n'admet pas cette théorie ; si dans ses observations d'anthracose il n'y a pas d'inflammation, c'est que, dit-il, les poussières étaient extrêmement fines, s'étaient introduites peu à peu et n'avaient pas amené de lésions vasculaires. M. Tripier admet comme premier stade de toute inflammation des altérations et oblitérations vasculaires qui seraient précisément très nettes dans les cas d'origine mécanique ou physique où ces lésions s'observent très nettement (Voy. p. 382).

M. Cornil admet aussi les inflammations d'origine mécanique, tout en envisageant les faits autrement que M. Tripier. Ses expériences d'inflammation des séreuses ou des endothéliums vasculaires à l'aide d'un corps étranger, d'un fil aseptique, aboutissent à trouver dans l'irritation directe et primitive de la cellule endothéliale, dans la prolifération et l'organisation de celle-ci, les premiers phénomènes de l'inflammation ; il s'agirait ici de modifications cellulaires directes sous l'influence d'un agent mécanique.

§ 2. — Histogenèse de l'inflammation

(Congestion ; diapédèse ; exudats ; réactions cellulaires)

Au cours de l'étude de l'histogenèse de l'inflammation nous aurons souvent à rappeler les réactions cellulaires élémentaires que nous avons étudiées plus haut.

L'inflammation est un processus tissulaire ; sous l'influence de l irritation inflammatoire tous les éléments des tissus atteints réagissent. Mais ces réactions sont particulières pour chacun des éléments composants de ce tissu (cellules conjonctives, épithéliales ou parenchymateuses, etc.). C'est la raison pour laquelle nous avons fait précéder ce chapitre de l'étude des réactions cellulaires élémentaires.

Nous prendrons ici, comme type de notre description, l'inflammation aiguë de cause infectieuse. Elle est caractérisée anatomiquement : 1° par des troubles vasculaires ou d'une façon plus précise par une *vaso-dilatation* considérable ; 2° par la production au niveau du foyer inflammatoire d'une *diapédèse* abondante ; 3° par une *exsudation séro-fibrineuse* avec parfois léger épanchement séro-hématique ; 4° par des *réactions cellulaires locales* ; 5° par des *réactions humorales* d'origine locale.

Nous aurons à étudier brièvement chacun de ces processus.

1° Phénomènes hyperhémiques de l'inflammation, congestion. — La congestion vasculaire est de constatation facile au niveau des foyers inflammatoires, dès le début de leur formation. Elle se traduit par la *rougeur* et l'augmentation locale de *température* et les *pulsations*. Le sang artériel arrive en grande abondance et circule rapidement à travers les vaisseaux dilatés ; une incision donne lieu à l'écoulement d'une quantité de sang plus considérable que normalement.

a *Rapports de la congestion et de l'inflammation.* — « La dilatation des vaisseaux par l'accumulation anormale du sang est le phénomène commun à la congestion simple et à l'inflammation, car il n'y a pas d'inflammation sans cette modification préalable de la circulation » (Tripier). Aussi y a-t-il des transitions insensibles entre les états congestifs et inflammatoires, et une congestion répétée et persistante peut aboutir à l'inflammation. Celle-ci est produite à la suite de la congestion active, qui est « un phénomène quasi physiologique... ce qui prouve bien que l'inflammation provient seulement d'une exagération dans les productions habituelles, mais avec des déviations résultant de l encombrement des parties, et des perturbations apportées

dans les tissus au point de vue de leur constitution et de leur fonctionnement. »

C'est HUNTER qui le premier démontra expérimentalement sur une oreille de lapin artificiellement enflammée que l'afflux sanguin est dû à une dilatation active des petits vaisseaux artériels.

La théorie de WIRCHOW, faisant de l'inflammation une simple réaction des cellules fixes du tissu enflammé, mit au second plan les phénomènes vasculaires. WIRCHOW, Küss démontrant l'inflammation de tissus privés de vaisseaux, tels que le cartilage et la cornée, semblent démontrer aussi l'inutilité des actions vasculaires. RECKLINGHAUSEN appuie de ses expériences cette manière de voir.

Mais CONHEIM (1867) rétablit par ses expériences célèbres sur la diapédèse l'importance des phénomènes circulatoires ; il montre que, même dans l'inflammation de la cornée, les modifications vasculaires ne font pas défaut et que les globules blancs sont apportés par les vaisseaux péri-cornéens dont la vaso-dilatation est le premier phénomène.

Actuellement l'importance primordiale des phénomènes vasculaires est admise par tous, quelles que soient les théories sur les autres points.

b. *Pathogénie de l'hyperhémie.* — Pour CONHEIM et SAMUEL, l'hyperhémie inflammatoire est passive et due aux altérations des parois vasculaires, sous l'influence de la cause irritative.

Déjà RECKLINGHAUSEN soutenait ce que nous exposions plus haut suivant M. TRIPIER : l'hyperhémie inflammatoire ne diffère pas tout d'abord de la congestion simple.

On attribue en général une grande importance aux phénomènes vaso-moteurs et au rôle du sympathique.

M. BOUCHARD et ses élèves, CHARRIN, GLEY, GAMALEÏA ont démontré que les toxines microbiennes peuvent renfermer des substances (anectasines) qui paralysent les centres vaso-dilatateurs et ainsi entravent l'inflammation. C'est ainsi que CHARRIN et GAMALEIA empêchent l'inflammation de l'oreille du lapin par l'huile de Croton en injectant préalablement à l'animal des toxines pyocyaniques. CHARRIN et GLEY, MORAT et DOYON ont

prouvé par la méthode graphique, que la substance empêchant l'inflammation paralyse le système vaso-dilatateur.

Inversement, M. Bouchard admet l'existence de substances toxiques microbiennes qui favorisent l'inflammation en produisant la vaso-dilatation (ectasine) ; telle la tuberculine par exemple. Les ectasines agiraient de deux façons : en amenant une vaso-dilatation réflexe par irritation des terminaisons nerveuses ; en mettant en état d'hyperexcitabilité les centres vaso-dilatateurs.

Arloing a prouvé cette hyperexcitabilité par ses expériences sur la toxine du staphylocoque pyogène : après l'injection au lapin de cette toxine, l'excitation du nerf de Cyon produit une hypotension générale par vaso-dilatation réflexe des organes abdominaux bien plus marquée que d'ordinaire ; les *centres vaso-dilatateurs* étaient donc mis par la toxine en état d'hyperexcitabilité. Cette hyperexcitabilité porte également sur les *vaso-dilatateurs périphériques* : si chez deux lapins on sectionne les nerfs d'une patte, qu'on inocule l'un d'eux avec 6 centimètres cubes de toxine du staphylocoque (ectasine) et enfin qu'on injecte aux deux animaux dans la patte énervée 1/2 centimètre cube de culture virulente, on voit l'action phlogogène de cette culture beaucoup plus marquée sur la patte du lapin inoculé avec la toxine ; celle-ci avait donc mis en état d'hyperexcitabilité les vaso-dilatateurs périphériques (la patte étant énervée, il ne pouvait y avoir d'action sur le système vaso-moteur central).

En somme, les microbes et leurs toxines, et par analogie les venins et quelques autres poisons cellulaires qui s'en rapprochent semblent produire les phénomènes vasculaires de l'inflammation en agissant non seulement localement mais encore à distance sur les centres. C'est probablement pour cela qu'ils ont une action phlogogène locale et générale bien plus intense que les autres agents d'inflammation, lesquels n'ont en général qu'une action locale (agents mécaniques et physiques).

Mais la vaso-dilatation, même prolongée, ne suffit pas pour produire l'inflammation ; des expériences de Tripier et Morat l'ont démontré ; il faut quelque chose de plus.

Pour les partisans de la théorie phagocytaire, ce quelque chose c'est la présence d'un corps irritant ou mieux encore d'une substance à chimiotaxie positive qui attire les leucocytes hors des vaisseaux congestionnés.

Pour M. Tripier, on peut supposer que les agents nocifs agissent soit sur les éléments du sang qui, altérés, donneraient des embolies capillaires, soit sur l'endothélium des artérioles, dans une région ou la circulation est ralentie, soit enfin sur les éléments anatomiques eux-mêmes de façon à troubler leur nutrition et partant leur circulation. M. Tripier reviendrait en somme à l'hypothèse ancienne de l'altération vasculaire base histogénique de l'inflammation.

c. *Conception de M. Tripier sur le rôle des phénomenes vasculaires.* — Avec M. Tripier la pathogénie de l'inflammation devient avant tout anatomique, histologique

Les foyers inflammatoires ont, suivant la remarque de M. Tripier, la plus grande analogie avec les lésions observées dans les cas d'oblitérations vasculaires par ligature, embolie, thrombose Il y a toujours dans les deux cas « des phénomènes mécaniques ou dégénératifs plus ou moins manifestes sur le point correspondant aux troubles circulatoires et des phénomènes productifs à la périphérie où l'inflammation se manifeste à des degrés divers ».

Les oblitérations vasculaires produisent des lésions de tout point comparables à l'inflammation. Il était à prévoir que dans les diverses inflammations de cause infectieuse on devait constater des oblitérations artérielles ; c'est en réalité un fait constant « Dans toutes les inflammations que nous allons passer en revue nous avons trouvé un certain nombre de préparations où des artérioles sont oblitérées et où il existe le plus souvent des modifications profondes dans la circulation capillaire sur les points où le tissu est plus ou moins bouleversé. Ces altérations sont tellement constantes et sont si bien en rapport avec ce que l'on connait le mieux, qu'on ne saurait les considérer comme un facteur négligeable pour courir apres l'ombre vaine de quelque théorie hypothétique » (Tripier).

Les troubles de la circulation ont donc dans la pathogénie de

l'inflammation une importance primordiale. Mais il faut se demander par quel mécanisme la circulation peut être modifiée.

Le système nerveux vaso-moteur ne peut à lui seul provoquer en agissant sur les vaisseaux une inflammation véritable.

MM. Tripier et Morat n'ont pu après avoir provoqué par excitation du sympathique une vaso-dilatation intense et longtemps prolongée, constater dans les tissus dont la vascularisation avait été ainsi modifiée aucune trace d'hyperplasie cellulaire. Il semble rationnel de supposer que les agents nocifs (microbes, substances toxiques, microbiennes ou autres) peuvent agir d'abord soit sur les éléments du sang qui, ayant subi une altération sont capables de donner lieu à des embolies capillaires, soit sur les éléments endothéliaux des plus petites artérioles dans une région où la circulation est ralentie par la disposition anatomique des vaisseaux ou par une stase résultant de causes diverses et le plus souvent tout simplement par la position relativement déclive des parties affectées, de manière à produire des oblitérations que l'on constate si communément sur les tissus enflammés et auxquels il est rationnel d'attribuer les autres troubles » (Tripier).

2° **Diapédèse**. — La diapédèse est un phénomène précoce contemporain des premiers troubles vasculaires, découvert par Cruveilhier, bien mis en lumière par Cohnheim, et qui a, depuis cet auteur, occupé un des premiers rangs dans les phénomènes inflammatoires. Nous n'avons pas à revenir sur la description de la diapédèse (voir réactions cellulaires élémentaires, globule blanc, page 339). Nous laisserons également ici de côté les théories qui ont été données de ce phénomène (chimiotaxie; voir page 783).

La vaso-dilatation et le ralentissement du courant sanguin favorisent la diapédèse. En provoquant la vaso-dilatation générale par le nitrite d'amyle, Carnot a pu sur des animaux infectés par le bacille d'Eberth augmenter manifestement le processus diapédétique et obtenir la survie d'animaux dont les témoins succombaient.

« Si on inocule le streptocoque de l'érysipèle sous la peau de l'oreille de deux lapins et si chez l'un d'eux on provoque l'afflux du sang artériel, en arrachant le ganglion cervical supérieur du grand sympathique, on constate que l'exsudat est plus abondant et que la diapédèse se fait beaucoup plus activement dans l'oreille énervée. En prélevant au bout de 3 à 4 heures une goutelette des exsudats on trouve chez l'animal opéré 40 fois plus de leucocytes que chez le témoin » (Roger). Cette diapédèse accrue favorise les réactions de défense et permet la guérison plus rapide de l'inflammation.

Certaines toxines (celles du staphylocoque notamment) favorisent la diapédèse (Bouchard).

L'application locale de pansements chauds et humides qui augmentent la congestion vasculaire agit favorablement sur l'évolutiou des lésions inflammatoires. C'est là un fait de constatation clinique courante et que Filhene a reproduit expérimentalement sur des lapins inoculés au niveau des oreilles par des cultures virulentes de streptocoques.

La congestion et la diapédèse ont l'une avec l'autre des rapports étroits. Il est probable que la vaso-dilatation active les mouvements leucocytaires, en entretenant au point enflammé une circulation de sang riche en oxygène.

3° **Exsudation séro-fibrineuse**. — L'exsudation de liquide dans les espaces interstitiels se produit en même temps que la diapédèse. Elle est plus ou moins considérable suivant la virulence et la nature de l'agent microbien ou d'une façon plus générale suivant la cause de l'inflammation.

On distingue les exsudats *actifs* ou *inflammatoires* et les exsudats *passifs* ou *mécaniques*.

La cause de l'exsudation, de l'œdème inflammatoire, ne doit pas être uniquement cherchée dans l'oblitération des veines par les lésions inflammatoires. Ce n'est pas uniquement a un obstacle à la circulation de retour qu'est due l'inflammation

Roger a montré que la ligature des trois principales veines du pavillon de l'oreille chez un lapin ne provoque l'œdème du pavillon que si l'on injecte en même temps dans la peau quel-

ques gouttes de culture stérilisée d'un microbe ou si l'on arrache le ganglion cervical supérieur du grand sympathique.

La ligature aseptique d'une veine des membres inférieurs ne produit pas d'œdème; mais celui-ci est constant si la veine vient à s'enflammer, s'il y a phlébite.

On peut se demander si l'infection plus au moins atténuée, ne jouerait pas un rôle dans la production de cette variété d'œdèmes dits « œdèmes passifs, œdèmes par stase » siégeant habituellement au niveau des parties déclives. Ces œdèmes persistants peuvent laisser à leur suite une sclérose manifeste.

L'intervention de l'inflammation dans la pathogénie d'exsudations regardées jusque-là comme d'origine purement mécanique compte de jour en jour des partisans plus nombreux.

Dieulafoy a montré le rôle des phlébites des radicules de la veine porte dans la genèse de l'ascite.

Bon nombre de cas d'hydrothorax des brightiques sont manifestement liés à des infections bâtardes pleuro-pulmonaires.

Si l'inflammation ne peut être invoquée pour expliquer certains œdèmes (des cardiaques, des brightiques), elle intervient pour en modifier les caractères et en prolonger la durée.

L'œdème prolongé de la peau des membres inférieurs ne suffit pas pour y produire de la sclérose. Cette dernière est fonction de poussées de dermite interstitielle. En effet un œdème prolongé simple, c'est-à-dire indemme de toute poussée inflammatoire n'aboutit pas à la sclérose malgré sa prolongation. « Rencontre un œdème inflammatoire qui a subi une ou plusieurs poussées de dermite engendre fatalement de la sclérose » (Bard, thèse de Piéry).

Il y a une transition insensible entre les divers « états œdémateux comme entre les divers états congestifs, tous pouvant par leur persistance aboutir à une inflammation manifeste suivant leur intensité d'action et l'état dans lequel se trouve le malade (Tripier). »

Il est certain que si l'on étudie les types extrêmes (exsudats inflammatoires, exsudats mécaniques) on pourra établir des différences tranchées. Les exsudats inflammatoires sont plus denses, plus riches en substances albuminoïdes et en fibrine, coagulent

spontanément. Les exsudats mécaniques ont des caractères opposés. Mais on peut observer des cas intermédiaires qu'il est difficile de classer (Voir page 856 : épanchements des séreuses.

Le rôle précis, probablement fort important de l'inflammation dans la production de l'œdème n'est pas encore déterminé. Nous ne voulons pas dire par là que tout œdème est d'origine inflammatoire (voir étude de l'œdème, mais qu'il faut tenir compte en étudiant l'évolution et les séquelles des œdèmes du rôle de l'inflammation.

L'exsudation s'accompagne souvent d'un léger épanchement séro-hématique parfois très accusé quand l'inflammation est très aiguë et que la paroi vasculaire est pour ainsi dire fénêtrée par le passage d'un grand nombre de leucocytes.

4° Réactions cellulaires locales. Phagocytose. — Sous l'influence des agents de l'inflammation se produisent des réactions cellulaires au point enflammé, aboutissant à l'*hyperplasie cellulaire* qui est, avec l'augmentation de l'activité circulation, le phénomène principal de l'inflammation.

Les théories ont beaucoup varié sur l'histogenèse de cette hyperplasie et le rôle des différentes cellules.

a. *Réactions des cellules parenchymateuses* (voir p. 353).

b. *Réactions des cellules fixes.* — On sait que VIRCHOW faisait de la prolifération des cellules fixes du tissu conjonctif le phénomène principal de l'inflammation. On admet généralement cette prolifération mais sans lui attribuer l'importance que voulait VIRCHOW (voir page 344).

c. *Réactions des endothéliums.* — Nous les avons suffisamment étudiées p. 346.

d. *Rôles des leucocytes. Phagocytose.* — C'est autour du leucocyte que se sont livrées les dernières batailles au sujet des théories de l'inflammation.

La *théorie de la phagocytose* de METCHNIKOFF compte de nombreux défenseurs; la plupart des auteurs admettent le rôle et l'importance de la phagocytose, sans tous partager l'exclusivisme de son auteur sur l'identification de l'inflammation et de la phagocytose. Nous avons étudié la phagocytose comme processus

-llulaire élémentaire (p. 342) sans nous inquiéter de ses rapports ;-- l'inflammation ; nous aborderons plus loin (p. 779) le méca-ı-me intime de la digestion intra-cellulaire qu'est la phagocy-·se. le rôle des ferments, de l'alexine et de la sensibilisatrice : ı lecteur voudra bien s'y reporter.

Quel est le rôle de la phagocytose dans l'inflammation ? Voici la ıheorie de METCHNIKOFF. Elle peut se résumer ainsi : Chez les ·res inférieurs, la forme la plus simple de la réaction défensive ı tissu vivant est l'action digestive ou phagocytaire du proto-ıasma des cellules mésodermiques sur l'agent nocif ou irritatif ·enu du dehors.

·Cette réaction défensive ne se complique chez les êtres mono-·llulaires et les invertébrés d'aucun phénomène de rougeur. ·aleur, etc. Chez les vertébrés et les animaux à sang chaud, la ·mplication des tissus et la présence dans le sang des cellules ·biles du mésoderme, les leucocytes, nécessite des phénomènes .-ulaires, nerveux, diapédétiques, qui ne sont en quelque sorte ·ue l'accessoire du phénomène principal qui est la phagocytose. ·est l'étude comparée des réactions leucocytaires dans l'échelle ·-etres qui a conduit METCHNIKOFF à cette conception.

Toutes les formes de l'inflammation chez les êtres placés ·n degré quelconque de l'échelle animale ont toujours une ·se unique : la réaction défensive du mésoderme contre ·ection, et, d'une manière plus générale contre tout agent · if » (CHANTEMESSE.)

·On ne peut nier l'intérêt et la portée générale de cette théorie ·ur ce qui concerne le rôle du leucocyte dans la défense orga-·ne et l'immunité ; nous discuterons ce rôle aux chapitres ·ections cellulaires » et « immunité » de la troisième partie. Mais il y a de sérieuses réserves à faire sur la confusion que METCHNIKOFF établit entre la phagocytose et l'inflammation.

Tout d'abord, comme le fait remarquer JULES COURMONT (Art. ·flammation, traité de pathologie générale de BOUCHARD), la ·rie primitive de la phagocytose n'a pu suffire à l'explication l'inflammation, car elle ne visait que l'englobement des par-·ules solides (des microbes) par les leucocytes, alors qu'il a été ·n établi par ARLOING, BOUCHARD, CHARRIN, GLEY, etc. que ce

sont les toxines, les produits solubles, qui produisent surtout l'inflammation. Depuis lors, l'auteur de la théorie phagocytaire a étendu le rôle des phagocytes à la défense contre les toxines. Mais, surtout, on ne peut sans changer la signification des termes faire de phagocytose le synonyme d'inflammation.

Il faut, pour l'inflammation, des phénomènes vasculaires, vaso-moteurs qui précèdent et préparent non seulement les actions leucocytaires, mais celles des autres cellules participant à l'inflammation.

Chez l'être inférieur, le crustacé (daphnie) examiné par Metchnikoff, il n'y a point de système vasculaire ni vaso-moteur différencié ; *il n'y a donc point d'inflammation* et seulement des réactions cellulaires mésodermiques ; c'est à tort que l'auteur homologue ces deux termes. Il est en droit de dire : si nous considérons les phénomènes cellulaires produits dans l'échelle des êtres par un corps irritant, nous voyons la phagocytose être un processus constant chez tous ; chez les êtres inférieurs ce phénomène est à peu près le seul processus réactionnel ; chez les vertébrés il est précédé, accompagné d'une série de phénomènes (vaso-dilatation, congestion, diapédèse, exsudation) qui, joints aux réactions leucocytaires et cellulaires diverses, constituent ce qu'on appelle l'inflammation.

Mais c'est une confusion que d'identifier inflammation et phagocytose.

La phagocytose n'est donc qu'un des éléments de l'inflammation. Le rôle du globule blanc dans l'inflammation ne se réduit pas d'ailleurs à la phagocytose : le globule blanc transporte l'oxygène, les matériaux nutritifs, met en liberté les substances bactéricides, les sensibilisatrices, les antitoxines, les anticorps en général (voir p. 872), le fibrin-ferment origine de la coagulation et de la fausse membrane... etc... Dans l'intérêt même du leucocyte il ne faut pas le réduire au seul rôle de phagocyte, pas plus qu'il ne faut inversement réserver à la phagocytose le nom d'inflammation.

M. Tripier a combattu violemment à d'autres points de vue la doctrine de Metchnikoff. Il s'élève surtout contre l'assimilation des leucocytes à des sortes de défenseurs conscients de leur

rôle, attirés par une sensibilité spéciale vers le microbe ennemi, et contre la comparaison de l'inflammation à un combat en champ clos entre ennemis héréditairement préparés à cette lutte. M. Tripier s'élève contre cette phrase de Metchnikoff que « *les phénomènes morbides proprement dits... ne doivent pas être confondus avec l'inflammation* », et contre cette tendance de faire de l'inflammation un processus salutaire de défense ; et il rappelle très justement « qu'il n'y a aucun phénomène pathologique constitué autrement que par une modification ou une déviation de l'état normal de l'organisme. »

Cette discussion nous entraînerait trop loin. Mais précisément, laissant de côté l'exagération des descriptions et l'exclusivisme de Metchnikoff, il faut reconnaître la haute portée générale de la théorie phagocytaire. L'action nocive du microbe sur les cellules des tissus est un fait; les réactions diverses de ces cellules dans l'inflammation est un autre fait; la résultante de ces actions et réactions consiste dans la mort des cellules ou la mort des microbes. Parmi toutes les cellules, les leucocytes sont les cellules les moins différenciées et celles qui s'adaptent le mieux aux réactions de l'inflammation dans tous les points de l'organisme où les vaisseaux les transportent; rien d'étonnant à ce qu'on les retrouve toujours les premières dans ce qu'on appelle volontiers la lutte cyto-microbienne, ou qu'on peut appeler plus simplement les réactions des tissus sous l'influence des microbes. Quant au phénomène intime de la phagocytose, de la digestion intra-cellulaire des particules organiques et des microbes, il n'est pas plus discutable que le fait du transport par les leucocytes des particules étrangères nutritives (graisse, glycogène) ou inertes (grains de carmin) ; pas plus que la sécrétion par les leucocytes d'une série de ferments tels que celui qui provoque la coagulation du sang. La phagocytose est un fait d'observation courante, qui n'est pas spécial aux leucocytes, mais qui s'exerce principalement par eux ; *c'est un phénomène physiologique* qui se produit continuellement dans l'organisme et qui ne fait que s'appliquer avec plus d'intensité ou dévier de son rôle ordinaire dans les processus infectieux.

Quant à son utilité dans la défense, ou mieux, dans les réac-

tions de l'organisme qui aboutissent à la destruction des microbes et à la guérison, elle a été certainement exagérée par METCHNIKOFF; elle s'exerce d'une façon aveugle comme toutes les réactions organiques, elle est tantôt utile, tantôt nuisible à l'organisme. METCHNIKOFF attribue lui-même une action nocive aux macrophages par exemple dans la pathogénie de la vieillesse.

Mais là où la théorie dite phagocytaire est surtout exagérée, ce n'est pas tant dans les expressions imagées de lutte, de défense, etc..., dont on a certainement beaucoup abusé, mais dans l'exclusivisme de tout attribuer aux leucocytes dans la production des anticorps, des sensibilisatrices, des antitoxines... etc...: sur ce point, la théorie d'EHRLICH, reconnaissant un rôle aux diverses cellules de l'organisme dans la sécrétion des diverses substances dites défensives est bien plus philosophique. L'exagération est encore de refuser toute action aux humeurs circulantes et de ne reconnaître que les phénomènes intra-leucocytaires, que la phagocytose proprement dite. Nous discutons tous ces points p. 872 et suivantes.

Mais la phagocytose en elle-même, même ramenée à ses justes limites, est assez importante dans l'inflammation, et d'une assez grande portée au point de vue de la physiologie comparée, pour qu'il ne faille ni méconnaître, ni exagérer, cette importance et cette portée.

6° Réactions humorales consécutives à l'inflammation — Elles se développent non seulement dans certains organes spéciaux (rate, ganglions, etc...) mais encore et précisément dans les points enflammés. Ce sont les réactions qui aboutissent à la formation des anticorps, des sensibilisatrices, des antitoxines, etc... Nous les étudierons longuement dans la troisième partie (sect. III, chap. III) car si elles procèdent des réactions cellulaires, on doit les envisager en tant que réactions humorales propres.

§ 3. — RÔLE DE L'INFLAMMATION

Autrefois on ne voyait dans l'inflammation que le processus morbide, la maladie locale. Depuis un demi-siècle on a une

ndance de plus en plus marquée à en faire une *réaction salutaire* *l'organisme*, comme pour la fièvre (voy. p. 1021). Büchner fut premier à défendre cette théorie avec des arguments sérieux. M. Bouchard a beaucoup insisté sur la protection que semblent liser les inflammations locales : la lésion locale paraît circonscrire le processus morbide, l'atténuer en partie ; plus cette action locale sera vive, moins les phénomènes morbides généraux seront graves ; réciproquement, dans les infections non localisées, les septicémies par exemple, la gravité sera bien plus grande. Ainsi, une pneumonie sera presque toujours moins grave une septicémie pneumococcique sans localisation ; les infections à réactions ganglionnaires vives sont ordinairement ins graves que les autres. Nous verrons page 836 le rôle de protection des divers tissus et organes contre les infections : su cellulaire, ganglions, poumons, etc... Ils protègent en *limitant* l'infection par les phénomènes de l'inflammation.

Metchnikoff et son école ont développé cette conception générale en l'appuyant surtout sur le rôle de leucocyte : celui-ci est défenseur de l'organisme ; c'est la phagocytose qui constitue essence de l'inflammation et réalise la protection de l'organisme. L'inflammation, la leucocytose locale, la leucocytose générale seraient donc des phénomènes de même ordre, tous protecteurs et salutaires.

Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser du rôle des leucocytes (p. 789). Quand à l'inflammation il est bien certain que est un processus souvent utile à la défense de l'organisme, comme la plupart des réactions morbides contre une action pathogène.

Si, par exemple le microbe infectieux peut se multiplier et envahir l'organisme, sécréter ses toxines, sans être nulle part arrêté par les cellules vivantes, il aura bientôt fait de les réduire toutes à l'impuissance, de les détruire, soit en les envahissant, soit en les intoxiquant ; c'est ce qui se passe dans les septicémies aiguës. Si au contraire, dès sa pénétration dans un tissu, il est entouré, arrêté dans son développement et dans ses migrations, il peut être lui-même rapidement réduit à l'impuissance dans ce conflit cyto-microbien ; c'est ce qui se passe

dans le cas d'un panaris ou d'un phlegmon circonscrit. Ceci n'empêche souvent pas le microbe de sécréter sa toxine tant qu'il résiste ; par exemple le bacille diphtérique arrêté dans la fausse membrane peut, de ce point, inonder l'organisme de ses poisons.

Contre les toxines, et les toxiques en général, l'inflammation semble encore avoir pour but d'inciter les cellules à faire de l'antitoxine, des substances neutralisant les poisons.

Mais très souvent, *comme toutes les réactions organiques morbides, c'est-à-dire dévriées*, l'inflammation finit par être nuisible. La *réaction dépasse souvent l'action pathogène* et devient nuisible elle-même. Tel le tubercule qui détruit le poumon pour réagir contre le bacille de Koch, la pleurésie qui étouffe le malade pour réagir contre un petit tubercule pleural localisé, etc... Il est vrai qu'on peut objecter que si la réaction est aussi intense c'est que l'action pathogène était telle qu'elle la nécessitait et que la maladie eût été encore plus grave et plus rapide sans la réaction inflammatoire.

Mais nous ne voulons pas nous perdre dans les théories oiseuses. En restant dans le domaine des faits, on constate pour l'inflammation, comme pour les leucocytoses, comme pour la fièvre, que tout se passe mieux lorsque l'inflammation est franche, mais *dans des limites moyennes*, sans exces d'aucun côté ; tout est plus grave au contraire lorsque la réaction morbide est absente ou démesurément accusée, c'est-à-dire dans les cas extrêmes où l'organisme reste torpide et dans ceux où il s'affole, pour ainsi dire par une réaction trop vive.

CHAPITRE II

INFLAMMATIONS NODULAIRES, TUBERCULOSE

On groupe sous ce titre des affections disparates, mais qui ont le caractère commun de provoquer des lésions inflammatoires ou dans lesquelles les cellules jeunes se groupent en *nodules*. La plus importante est la *tuberculose* ; l'étude du *tubercule*, de ses *formes*, de son *évolution*, de sa *pathogénie*, nous aidera à comprendre la genèse des autres inflammations nodulaires : *pseudo-tuberculoses, syphilis, lèpre, morve, actinomycose*, etc.

ARTICLE PREMIER

TUBERCULOSE A BACILLE DE KOCH

La tuberculose est une maladie infectieuse commune à l'homme et aux animaux, causée par le bacille de Koch, produisant très souvent des lésions inflammatoires nodulaires, mais aussi des altérations inflammatoires banales.

Cette simple définition résume les caractères essentiels de la tuberculose ; elle fait pressentir, ce que nous développerons plus loin que la caractéristique de la tuberculose n'est pas donnée par sa formule histologique classique, le tubercule, mais par sa pathogénie microbienne spécifique. En effet, la tuberculose peut exister sans tubercules, mais elle ne peut exister sans avoir le bacille de Koch à l'origine : et, si les lésions nodulaires, les tubercules, peuvent être produits par d'autres agents, que le bacille de Koch, il ne s'agit plus là de tuberculose telle qu'on l'entend en nosologie courante (voir article II).

C'est pour bien affirmer, cette caractéristique pathogénique

et cette distinction d'avec les autres lésions tuberculeuses au point de vue anatomique, que nous avons écrit ce titre : *Tuberculose à bacilles de Koch.*

C'est aux admirables travaux de LAENNEC que nous devons la description précise des lésions de la tuberculose. LAENNEC décrit la lésion tuberculeuse élémentaire ; il montre la spécificité de cette lésion qui diffère d'un produit inflammatoire banal et qu'il compare au cancer ; il affirme l'unicité des lésions caséeuses et nodulaires ; à côté du tubercule il décrit l'inflammation tuberculeuse.

Il montre que si les lésions tuberculeuses sont d'aspect polymorphe elles n'en ont pas moins une profonde et réelle unité : ce que LAENNEC affirmait au nom de l'observation clinique et anatomique, la bactériologie et la médecine expérimentale devaient le confirmer plus tard d'éclatante façon.

La *doctrine uniciste* de LAENNEC avant de triompher devait subir bien des attaques.

BROUSSAIS combat la spécificité du tubercule et le considère comme un produit inflammatoire banal.

REINHARDT puis WIRCHOW s'attaquent à la doctrine de l'unicité : l'infiltration caséeuse n'est pas d'origine tuberculeuse, on ne peut y mettre en évidence le tubercule caractéristique.

C'est à cette époque que se livrent, au sujet de la pneumonie caséeuse des polémiques célèbres. Jusqu'en 1872, pour toute l'école allemande et pour une grande partie de l'école française la pneumonie caséeuse est de nature inflammatoire banale : elle constitue il est vrai un bon terrain pour l'éclosion des tubercules, et le malade atteint de pneumonie caséeuse a toujours en perspective « la mauvaise chance de devenir tuberculeux ».

Cependant cette *doctrine dualiste* un instant triomphante ne tarde pas à être vigoureusement combattue. Les anatomopathologistes montrent l'analogie de structure des lésions tuberculeuses en apparence dissemblables (GRANCHER, THAON, CHARCOT, MARTIN, RENAUT, MALASSEZ). LANGHANS, KÖSTER, SCHUPPEL décrivent le follicule tuberculeux, lésion initiale, formation élémentaire que l'on rencontre aussi bien dans l'infiltration caséeuse que dans le tubercule

Les cliniciens signalent le fait mal interprété par NIEMEYER, que les formations pulmonaires caséeuses peuvent engendrer directement la granulation tuberculeuse (LÉPINE).

D'ailleurs, dès 1865, la grande découverte par VILLEMIN de l'*inoculabilité à l'animal de la tuberculose* apportait un argument décisif à la doctrine unitaire.

VILLEMIN avait prouvé que toutes ces lésions présentaient un caractère commun : inoculés au lapin, les fragments de tubercules ou de pneumonie caséeuse provoquent l'apparition chez l'animal de lésions tuberculeuses typiques.

Cet argument, un peu négligé à l'époque, a pris toute sa valeur avec la découverte du bacille de KOCH, en 1881, et la doctrine de l'unicité des lésions tuberculeuses, la doctrine de Laennec n'est plus actuellement contestée.

§ 1. — HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE DES LÉSIONS TUBERCULEUSES

Le domaine anatomo-pathologique de la tuberculose n'est plus aujourd'hui limité strictement au follicule, à l'étude de sa structure et de son évolution.

PONCET, TRIPIER, ont montré que la tuberculose peut provoquer des inflammations dépourvues de tout caractère histologique spécifique. Il est nécessaire d'élargir le cadre des lésions histologiques de la tuberculose.

Il faut néanmoins reconnaître que la lésion la plus typique de l'inflammation provoquée par le bacille de Koch est le follicule tuberculeux. Les lésions tuberculeuses inflammatoires n'ont de caractéristique que leur origine et leur évolution clinique.

Au contraire, les divers types de lésions tuberculeuses (au sens anatomique du mot) ; formes granuliques, formes nodulaires, infiltration caséeuse, formes ulcéreuses, formes fibreuses, ont une double unité : toutes sont dues au bacille de Koch, toutes présentent une formation élémentaire, le follicule tuberculeux.

La granulation n'est pas l'unité histologique de la tubercu-

représente au contraire une formation très active, un puissant moyen de défense de l'organisme.

La plupart des anatomo-pathologistes donnent du rôle du follicule une interprétation différente et décrivent tout autrement son histogénèse.

Les cellules des parenchymes envahis par le bacille de Koch prennent part à l'édification des follicules. La réaction d'un tissu au niveau duquel a pénétré le bacille de Koch se traduit tout d'abord par des modifications des cellules mêmes de ce tissu (karyokinèse des cellules conjonctives, endothéliales, épithéliales). La diapédèse des leucocytes est un phénomène secondaire (Baumgarten, Ziegler, Cornil, Strauss, Brissaud et Toupet, etc.) Le follicule est dans cette conception constitué par l'ensemble des réactions des divers éléments cellulaires de ce tissu ; l'envahissement par les phagocytes est secondaire.

Les cellules épithéliales, contrairement à ce que professe Metchnikoff, entrent dans la contribution du follicule. Strauss a trouvé dans les tubercules hépatiques des cellules épithélioïdes rappelant les cellules glandulaires du foie et contenant du glycogène. Brissaud et Toupet ont vu de véritables cellules épithéliales au centre des tubercules.

Pour Josué le follicule tuberculeux résulte de l'agglomération de cellules phagocytaires actives (leucocytes, cellules conjonctives, cellules endothéliales) et de cellules épithéliales passives ayant subi un premier degré de dégénérescence qui les a ramenées à l'état de cellules épithélioïdes. Léon Bernard et Salomon admettent une conception analogue.

3° Mode de formation des cellules géantes. — La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître que les cellules géantes proviennent de la confluence de plusieurs cellules épithélioïdes.

Cependant Baumgarten admet qu'il s'agit d'une seule cellule dont les noyaux se multiplient sans division du protoplasma

La confluence des cellules épithélioïdes aurait pour cause une nécrose partielle avec homogénisation des cellules (Cornil, Strauss, Weigert, Tripier).

Metchnikoff attribue au contraire à la cellule géante un rôle essentiellement actif (voir plus haut).

4° **Rôle des vaisseaux.** — On sait que les nodules tuberculeux siègent de préférence auprès des vaisseaux (voir fig. 63). Pour M. Tripier le rôle des vaisseaux est capital dans l'évolution du tubercule ; ils sont facilement envahis et oblitérés. Au centre des granulations tuberculeuses les troubles circulatoires aboutissent ordinairement à la suppression de la circulation par destruction des vaisseaux ; à la périphérie il y a au contraire dilatation des capillaires avec phénomènes d'hyperplasie cellulaire ; ces deux phénomènes rendent compte de la caséification centrale et de l'évolution embryonnaire périphérique.

5° **Variabilité d'aspect des tubercules.** — M. Tripier enseigne que les nodules tuberculeux bien que constitués partout des mêmes éléments essentiels sont microscopiquement d'aspect variable suivant les organes.

L'histogénèse du tubercule telle que la décrit M. Tripier rend compte de cette variabilité d'aspect du tubercule. Nous avons dit que pour M. Tripier la fonction de rénovation des éléments des tissus est à l'état normal assurée par les globules blancs du sang qui peu à peu se différencient pour former les cellules de ces tissus. A l'état pathologique, le même processus intervient dans la formation des productions pathologiques. Dans un organe donné, les jeunes cellules venues du sang ont une tendance à évoluer dans un sens bien déterminé pour reproduire les éléments de ce tissu. Les processus pathologiques et la tuberculose en particulier, peuvent mettre un obstacle à cette évolution normale sans la supprimer totalement. Il ne sera pas étonnant de voir les cellules qui entrent dans la constitution du nodule tuberculeux et surtout les plus différenciées d'entre elles, les cellules épithélioïdes, « se spécialiser dans chaque tissu au fur et à mesure de leur développement cellulaire ».

C'est ainsi que si l'on examine des follicules tuberculeux développés au voisinage du corps muqueux de Malpighi, dans la couche papillaire du derme, on voit que les cellules épithélioïdes

ressemblent aux cellules du corps muqueux de Malpighi. Dans son traité M. Tripier démontre avec de nombreuses figures à l'appui que la « spécialisation » des cellules épithélioïdes est un fait constant dont on peut voir des exemples démonstratifs, pour peu que l'on étudie minutieusement les caractères des cellules épithélioïdes dans les tubercules des différents organes.

6° Infiltration tuberculeuse. — Les granulations tuberculeuses et les tubercules miliaires ne constituent pas la lésion dominante dans les autopsies de phtisie pulmonaire par exemple. On voit le plus souvent le parenchyme pulmonaire remplacé par une substance tantôt grisâtre et demi transparente, tantôt opaque jaunâtre. C'est l'infiltration tuberculeuse de Laennec, appelée depuis infiltration caséeuse.

Cette substance caséeuse est composée de cristaux, de matières grasses, de cellules épithéliales et de globules lymphatiques plus ou moins dégénérés.

Nous avons signalé l'ancienne opinion de Reinhardt et Virchow sur la signification de l'inflammation caséeuse.

Aujourd'hui l'accord est fait ; il s'agit bien de lésions tuberculeuses et l'on peut souvent observer dans la zone embryonnaire qui circonscrit ces îlots caséeux des follicules élémentaires typiques.

Tout récemment Auclair a expliqué la caséification par l'action de certains poisons bacillaires. La caséification est produite d'après lui par la toxine soluble dans l'éther, l'éthéro-bacilline.

Il est un facteur que cette explication néglige et dont l'importance est ici capitale : ce sont des lésions vasculaires.

« Il est manifeste que les parties caséeuses, quel que soit leur volume, coexistent toujours avec l'absence de vaisseaux perméables à ce niveau » (Tripier). C'est, suivant l'expression du même auteur, « lâcher la proie pour l'ombre », que de ne pas tenir compte du phénomène important des oblitérations vasculaires.

La caséification n'est pas un processus spécial à la tuberculose. On peut l'observer dans les lésions syphilitiques, dans

les tumeurs où elle se montre étroitement liée aux lésions vasculaires.

§ 2. — Spécificité des lésions tuberculeuses

Nous connaissons la lésion tuberculeuse élémentaire, le follicule tuberculeux ; nous avons indiqué sa double tendance évolutive, nous avons montré que les formations tuberculeuses élémentaires constituaient par leur agglomération l'infiltration tuberculeuse. Ces lésions sont-elles spécifiques ? Ne peut-on rencontrer le follicule de Schuppel en dehors de la tuberculose ?

1° **Le follicule tuberculeux en dehors de la tuberculose.** — On a pu reproduire des lésions folliculaires histologiquement analogues aux lésions tuberculeuses par inoculation de poudres inertes (H. Martin et récemment Renaut et Dubreuil).

La morve, la lèpre, l'aspergillus fumigatus, divers microbes déterminent des lésions anatomiquement analogues à celles de la tuberculose. Tout récemment encore M. Nicolas a signalé dans des lésions syphilitiques tertiaires la fréquence de cellules géantes et de formations folliculaires qui ressemblent trait pour trait aux lésions folliculaires de la tuberculose. (Voir plus loin les pseudo-tuberculoses, p. 412).

2° **Lésions non folliculaires de la tuberculose.** — La tuberculose est susceptible de produire au sein des tissus des réactions qui ne présentent aucun caractère nodulaire. Un grand nombre des lésions qualifiées de banales et que l'on trouve à l'autopsie des tuberculeux (scléroses, dégénérescences cellulaires, hyperplasies, etc.) sont d'origine, de nature tuberculeuse.

C'est surtout M. Poncet qui, à Lyon, soutient ces vues fécondes avec un luxe de preuves et d'observations qui en montrent toute l'importance.

La tuberculose « est susceptible d'engendrer des lésions allant de la congestion fugace à la sclérose définitive et qui n'ont de spécifique que leur étiologie » (Poncet et Leriche).

C'est à ces tuberculoses dépourvues de la caractéristique anatomo-pathologique que M. Poncet a donné le nom de *tuberculoses inflammatoires*.

Sur un terrain d'observation différent M. Tripier soutient la même doctrine des lésions non nodulaires de la tuberculose.

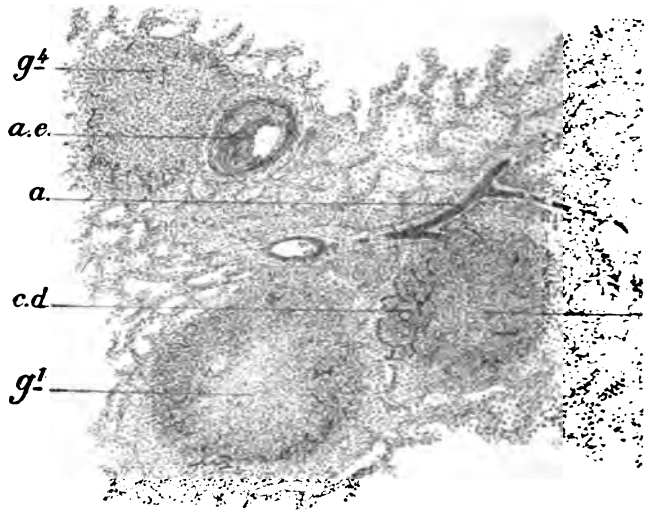


Fig. 63.

Granulations tuberculeuses du poumon paraissant appendues aux branches d'une artériole (Tripier).

a, artère aux branches de laquelle correspondent deux granulations. — $g^1 g^4$, granulations tuberculeuses. — *cd*, capillaires dilatés. — *ae*, artère avec endarterite

des « lésions scléreuses diffuses d'origine tuberculeuse ». Ces faits sont de telle importance en pathologie générale que nous les développerons plus loin : Voir, tuberculose inflammatoire, page 408.

Mais nous en concluons ici que le critérium histologique n'a pas la valeur absolue qu'on lui a souvent attribué pour juger de la nature et de l'origine tuberculeuse d'une lésion ; ce qui fait la spécificité des lésions tuberculeuses, c'est le bacille tuberculeux

qui se trouve à leur origine, par lui-même ou par ses toxines. Tant qu'on n'a pu remonter au virus lui-même, on a laissé échapper une grande part des lésions tuberculeuse. L'anatomie pathologique doit être complétée par la médecine expérimentale, la bactériologie et surtout l'observation clinique combinée à ces dernières.

§ 3. — Évolution des lésions tuberculeuses

Le tubercule, lésion nodulaire produite par le bacille de Koch, se présente lui-même sous trois aspects principaux : la *granulation grise* (formée elle-même de follicules tuberculeux élémentaires), le *tubercule de Laennec* (plus volumineux, arrondi, gris ou jaune), et la *masse caséeuse*. Le tubercule évolue lui-même de deux façons, soit vers la caséification, soit vers la sclérose.

1° Évolution vers la caséification ou la sclérose. — On a dit longtemps avec Virchow que le tubercule est une néoplasie misérable incapable d'organisation. C'est contre cette formule que s'est élevée Grancher ; il a défini le tubercule « un néoplasme fibro-caséeux », voulant indiquer ainsi sa double tendance évolutive.

L'*évolution caséeuse* est évidente : les éléments jeunes de la périphérie du follicule subissent la transformation en cellules épithélioïdes, présentent dès ce moment une tendance à se fusionner, à s'agglomérer. La cellule géante n'est que le dernier terme de l'évolution des cellules vers la dégénérescence et la désintégration ; elle représente comme en racourci les formations caséeuses en nappe ; c'est une caséification en miniature.

L'*évolution scléreuse* a pour éléments actifs les jeunes cellules de la bordure du follicule. A la périphérie de celui-ci la vascularisation est augmentée, on y constate une hyperplasie cellulaire intense ; les jeunes éléments cellulaires tendent à pénétrer la substance caséeuse qui se résorbe.

C'est ainsi que l'on rencontre dans les poumons des nodules tuberculeux sclérosés de la périphérie au centre, à des degrés

divers pour peu que les lésions datent de quelque temps, mais naturellement à un degré bien plus prononcé quand elles sont anciennes. Il arrive que, sur la même préparation, on en trouve

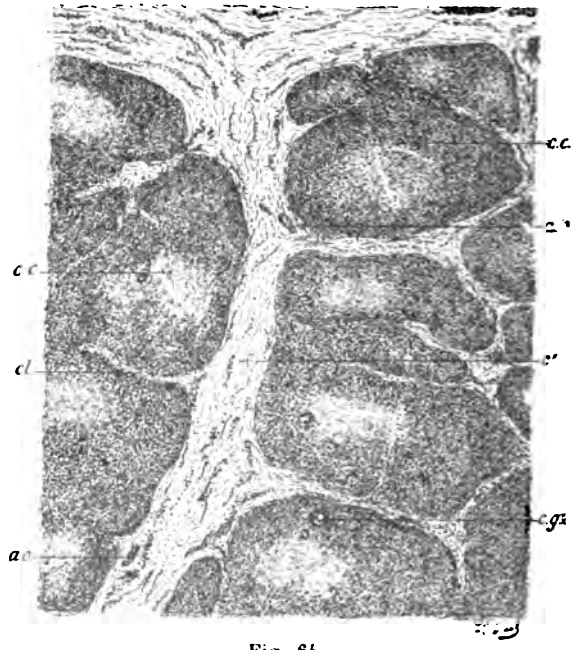


Fig. 64.
Tubercules caséeux du testicule (Thipier).

cl. cloisons interlobulaires et intertubulaires épaissies. — *ao.* artères oblitérées. *cc.* centres caséeux des tubes en hyperplasie cellulaire. — *cg.* cellule géante

plusieurs aux diverses phases de la sclérose depuis la plus légère jusqu'à la transformation des nodules tuberculeux en petits grains noirs et durs analogues à des grains de plomb constitués par un tissu scléreux très dense et très pigmenté qui s'est substitué au nodule d'une manière complète en ne laissant qu'un peu de substance caséeuse vers le centre lorsqu'il s'agit d'un nodule un peu volumineux » (Thipier).

Il y a dans cette seconde tendance du tubercule un facteur spontané de guérison dont il importe de tenir le plus grand compte.

Le plus souvent, surtout dans la tuberculose pulmonaire, les lésions sont *fibro-caséeuses*; dans les formes qui guérissent, c'est l'évolution fibreuse qui l'emporte : *formes fibreuses, phtisie fibreuse.*

2° Tuberculose ulcéreuse, cavernes, anévrysmes de Rasmussen. — Quel que soit le rôle du bacille et de sa toxine dans la caséification, celle-ci est due en grande partie à l'oblitération des vaisseaux lésés par le processus tuberculeux.

Lorsque les masses caséeuses se désintègrent et s'éliminent, il se produit des pertes de substance (*tuberculose ulcéreuse*) et des *cavernes* de volumes d'ailleurs très variables. Les cavernes ne sont pas spéciales à la tuberculose (il s'en forme dans la gangrène pulmonaire par exemple), ni au tissu pulmonaire (cavernes de la tuberculose rénale), mais les cavernes tuberculeuses pulmonaires sont les plus fréquentes. Elle se forment par l'élimination bronchique d'un foyer caséeux : elles s'étendent par la coalescence de plusieurs masses à des degrés divers de désintégration. Le contenu de la caverne est formé d'abord par la matière caséeuse pure, puis, après les infections secondaires d'origine bronchique, par du pus jaunâtre ou verdâtre contenant des débris de caseum, les bacilles de Koch, des globules de pus et des microbes divers de la suppuration. La cavité est souvent traversée par des brides, des travées représentant le squelette de la charpente connective du poumon. La paroi de la caverne diffère selon que celle-ci est récente ou ancienne. Dans le premier cas elle est constituée par une couche de tissu nécrosé, caséeux, en désintégration à sa partie la plus interne ; plus profondément, se trouve une couche d'un tissu de granulation où se trouvent des cellules jeunes et des vaisseaux de nouvelle formation ; ceci aboutit à la formation d'une paroi scléreuse. Ce nouveau tissu vasculaire peut amener l'accolement complet ou partiel des parois. Dans les cavernes anciennes, la surface interne est souvent lisse, a été comparée à une séreuse ; la paroi scléreuse est souvent alors fort développée.

On parle souvent dans ce cas de membrane cicatricielle ; mais pour M. Tripier, il n'en est rien, « car il ne saurait y avoir de cicatrisation avec persistance d'une cavité anormale, à la surface de laquelle il ne peut se former un revêtement épithélial, ainsi qu'il arrive pour toute surface libre ».

Les hémorragies graves de la tuberculose pulmonaire (hémoptysies tardives) peuvent être dues à l'ulcération d'un vaisseau dans une caverne communiquant avec les bronches. Pour Rasmüssen l'origine de l'hémorragie serait dans la rupture d'un petit anévrysme formé d'après Epinger, par l'altération des deux tuniques externes de l'artère, permettant la distension de la tunique interne restante. P. Meyer, Ménétrier ont montré que la tunique interne elle-même est perforée et que la néo-membrane observée serait formée par un caillot leucocytique. M. Tripier confirme ceci mais admet que le soi-disant anévrysme et la néo-membrane ne sont pas antérieurs à l'hémorragie et se forment au contraire postérieurement, au voisinage des caillots.

Des excavations ou *ulcérations* peuvent se former non seulement dans le poumon, mais « partout où la tuberculose donne lieu à des amas caséeux assez volumineux et capable d'entrer en désintégration, puis d'être éliminés », comme dans le rein, la prostate, l'épididyme, le testicule, la glande mammaire, les ganglions lymphatiques, la peau, les muqueuses.

Il y a pour M. Tripier un caractère constant, essentiel pour distinguer les productions caséeuses ulcérées de celles qui ne le sont pas. En cas d'ulcération on constate une production cellulaire intensive et persistante, analogue à celle de l'inflammation purulente. En cas de masses caséeuses non ulcérées, on voit simplement à leur pourtour un tissu scléreux qui tend à se substituer à elles ou à les limiter.

3° Cicatrices tuberculeuses, tuberculoses latentes. — L'hyperplasie cellulaire qu'on constate à la périphérie des lésions tuberculeuses peut aboutir à la cicatrisation des lésions en amenant l'envahissement du tubercule par tissu de sclérose. C'est là un processus général pour tous les organes et

qu'on peut observer le plus fréquemment sur l'appareil pleuro-pulmonaire, surtout aux sommets des poumons et au pourtour des cavernes tuberculeuses (fig. 65).

Les cicatrices du sommet ont le plus souvent l'aspect d'un

Fig. 65.
Nodules tuberculeux du poumon guéri (TRIPIER).
ntc, nodules tuberculeux cicatrisés par sclérose avec anthracose.

tissu scléreux plus ou moins dense, non crépitant, de coloration noirâtre, souvent avec épaississement des feuillets pleuraux correspondants, parfois avec rétraction du tissu pulmonaire qui est comme froncé (cicatrices étoilées).

Aux sommets ou dans le reste des poumons on trouve encore fréquemment de petits noyaux durs et noirs analogues à des grains de plomb.

Dans la plèvre ce sont des épaississements fibreux plus ou moins étendus, amenant des adhérences ou une symphyse plus ou moins étendues.

La nature tuberculeuse de ces lésions est prouvée d'abord par leur ressemblance complète avec celles que l'on trouve au voisinage de foyers tuberculeux avérés en voie de guérison Parfois même, dans un noyau ou une cicatrice d'aspect purement fibreux on trouve un follicule typique ou une cellule géante. Mais dans les cas où le tissu scléreux est restreint, plutôt grisâtre et souple, constitué par des travées fibreuses irrégulières et assez minces, infiltrées de fibres élastiques très nombreuses et mouchetées de taches noires anthracosiques avec peu de vaisseaux, il est impossible de dire s'il s'agit ou non d'une sclérose tuberculeuse.

L'inoculation au cobaye peut lever les doutes, mais seulement dans les cas où il existe encore des bacilles virulents, ce qui n'est pas le cas pour les vraies cicatrices uniquement scléreuses.

Le séro-diagnostic tuberculeux peut donner d'utiles indications ; il se montre très fréquemment positif chez les sujets qui présentent à l'autopsie des cicatrices tuberculeuses ; mais il est souvent alors difficile de dire si le pouvoir agglutinant du sang tenait à des lésions légères et latentes d'autres organes ou à l'imprégnation laissée par les anciennes lésions dont on constate la guérison cicatricielle.

Très souvent aussi la connaissance de l'examen clinique antérieur est de peu d'utilité, car les lésions ainsi guéries ont pu ne pas donner de symptômes bien appréciables.

Ces reliquats d'une *tuberculose latente* pendant la vie sont très fréquents ; ils sont presque de règle à l'autopsie des sujets âgés.

§ 4. — Tuberculose inflammatoire et septicémique

C'est M. Poncet qui a répandu cette notion et cette appellation de tuberculose inflammatoire et qui a montré son extrême

importance ; c'est à lui, qu'on doit de comprendre que la tuberculose ne réside pas uniquement dans les lésions nodulaires classiques, et qu'elle produit des altérations inflammatoires banales, dont l'origine prouve seule la spécificité et dont l'importance se mesure à la multiplicité des maladies de presque tous les organes causées par de telles lésions.

« La tuberculose ne peut plus tenir aujourd'hui dans l'étroite formule du passé. Le tubercule n'est plus le minimum exigible pour pouvoir en prononcer le nom. La tendance fibreuse, le tubercule ne l'a pas qu'autour de lui. Par les toxines diffuses du microbe causal il réagit à distance et fait partout de la sclérose qui prédomine en certains points ou sur certains appareils variables avec les individus. » (PONCET.)

Le *rhumatisme tuberculeux* de PONCET n'est qu'un chapitre, le premier, écrit par son auteur (1897), de la tuberculose inflammatoire non nodulaire localisée aux séreuses articulaires ; par lui s'expliquent un grand nombre de cas de rhumatismes chroniques non classés, non rapportés jusqu'ici à leur véritable origine. La rétraction de l'aponévrose palmaire, la tarsalgie des adolescents sont rapportées par M. PONCET à la même cause.

« Ce qui est vrai cliniquement, anatomiquement, pour les articulations, l'est, non moins pour les autres appareils, pour tous les organes, pour tous les tissus. »

Partant de ces vues, M. PONCET et ses élèves attribuent à des lésions inflammatoires banales, mais d'origine tuberculeuse : des altérations ulcéreuses ou hypertrophiques de l'*estomac*, de l'*intestin*, des *mastites*, des *thyroïdites* et des *goitres*, des *adénomes* du sein, etc.

Du côté du cœur, POTAIN et P. TEISSIER ont montré, il y a longtemps, le rôle de la tuberculose dans la détermination des sténoses orificielles (rétrécissement mitral) par simple fibrose de l'endocarde.

Du côté du système nerveux, la tuberculose peut déterminer, sans tubercules et par ses toxines, des myélites, des méningo-encéphalites, des névrites (sciatique notamment).

JOSSERAND (de Lyon) a attiré l'attention dès 1893 sur la

coexistence fréquente de l'artériosclérose avec néphrite chez les tuberculeux.

M. Tripier consacre tout un article dans son traité (1904) aux « lésions scléreuses diffuses d'origine tuberculeuse », dans lesquelles les productions tuberculeuses localisées sont très minimes et passent inaperçues ou même font défaut. Sclérose des vais-

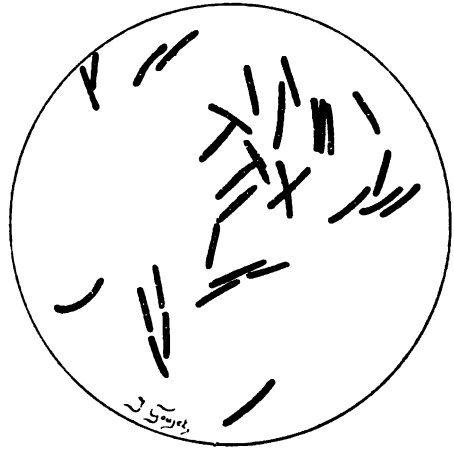


Fig. 66.
Bacilles de Koch (Grossis. = 1 200 D.). (J. Courmont.)

seaux, des bronches chez les soi-disant asthmatiques ou emphysémateux, symphyses pleurales plus ou moins complètes, inflammations diffuses des poumons, sont des lésions sans tubercules manifestement liées à la tuberculose.

M. Tripier montre l'importance de cette sclérose diffuse d'origine tuberculeuse dans les *ganglions*, dans le *foie*, dans les *reins*, les *capsules surrénales*, le *pancréas*, la *rate*, etc. Indépendamment des tubercules proprement dits il faut attribuer la même origine, « non seulement aux lésions inflammatoires diffuses produites près de ces premières manifestations, mais probablement aussi aux lésions également diffuses, plus ou

moins éloignées qu'on observe fréquemment sur divers organes avec ou sans tubercules concomitants, et même sur des sujets dont les premières manifestations de cette affection ont pu être légères au point de passer inaperçues pour se révéler ensuite par ces seules lésions scléreuses. » (TRIPIER.)

Une autre notion, acquise ces dernières années, est celle de la *septicémie tuberculeuse*. Le bacille de Koch peut circuler dans le sang; les semis de granulations tuberculeuses le long des petits vaisseaux dans la granulie en sont une preuve ancienne et frappante; la dissémination des bacilles se fait ainsi par le sang. Mais les recherches modernes, surtout celles de JOUSSET en clinique, celles de M. ARLOING au point de vue expérimental, ont bien montré que la septicémie tuberculeuse peut exister sans granulie, sans tubercules, ou du moins sans tubercules constatables. Les inoculations de cultures homogènes atténuées de tuberculose peuvent donner une infection généralisée sans tubercules avec septicémie tuberculeuse (ARLOING). M. DEBOVE a créé le mot de *bacillémie*. M. PONCET a publié des cas d'infection tuberculeuse septicémique.

En somme, comme le met en évidence ce dernier auteur, il faut diviser la tuberculose en trois grandes catégories : 1° la tuberculose classique, avec réactions anatomiques spécifiques ; 2° la tuberculose inflammatoire ; 3° la tuberculose septicémique ou infectieuse.

ARTICLE II

INFLAMMATIONS NODULAIRES EN DEHORS DE LA TUBERCULOSE A BACILLES DE KOCH

Les inflammations nodulaires, des tubercules vrais, souvent avec follicules typiques et cellules géantes, sont produits par d'autres agents que le bacille de Koch.

On a l'habitude de donner à ces lésions et aux maladies qui en résultent le nom de « *pseudo-tuberculoses* ». H. MARTIN a eu le grand mérite de montrer la distinction fondamentale entre

les tubercules (au sens anatomique) formés autour de corps étrangers (poussières, parasites grossiers) et *non réinoculables en série*, et les tubercules déterminés par des microbes (parasites inférieurs) et *réinoculables en série*.

Aussi ne devrait-on pas donner le même nom à ces deux ordres de lésions qui n'ont pour les rapprocher que leur aspect anatomique et diffèrent par ce fait fondamental que seuls les tubercules microbiens réinoculables déterminent des maladies infectieuses.

Nous étudierons donc séparément ces deux ordres de faits, en les distinguant soigneusement, comme l'enseigne mon maître M. Arloing.

Nous séparerons les *Pseudo-tuberculoses vraies*, ou proprement dites (causées par des agents inanimés ou des parasites grossiers) des *Maladies infectieuses nodulaires non tuberculeuses* (Pseudo-tuberculoses microbiennes des auteurs) ; entre-deux se placent les *Pseudo-tuberculoses par parasites végétaux*.

§ 1. — Pseudo-tuberculoses vraies

Elles n'ont qu'un intérêt historique et anatomo-pathologique.

Elles ne sont pas réinoculables en série (H. Martin), et ne constituent pas des maladies infectieuses.

Les lésions sont constituées soit autour de poussières, grains de lycopode, etc... c'est-à-dire de corps inanimés, soit autour de parasites grossiers.

Pseudo-tuberculoses vraies.	Par substances inanimées . .	Cantharide, lycopode, poivre de Cayenne (H. Martin). Écailles d'huître (Cornil et Toupet). Cellules pierreuses des poires (Hanau).
	Par parasites animaux grossiers.	Ollulanus tricuspis. Pseudalius ovis pulmonalis. Strongylus rufescens, vasorum. Distoma.

Ce sont des tubercules vrais au sens anatomique ; ce sont des pseudo-tubercules au sens nosologique.

§ 2. — Pseudo-tuberculoses par parasites végétaux

Les lésions produites dans ce cas ont souvent une très grande importance, car elles se multiplient et se diffusent dans l'organisme infecté et créent de véritables maladies parasitaires et infectieuses (aspergillose, actinomycose, etc.) souvent fort graves. Elles tiennent le milieu entre les pseudo-tuberculoses vraies par agents inertes, et les véritables maladies nodulaires ou tuberculoses vraies réinoculables en série.

1° **Étiologie**. — Voici les principaux parasites végétaux agents de ces maladies.

Pseudo-tuberculoses vraies par parasites végétaux. . .	Streptothrix bovis (Actinomycose). — farcinosa (Farcin du bœuf). — asteroïdes. Mucor. Aspergillus fumigatus (Aspergillose des gaveurs de pigeons). Aspergillus glaucus. Endomyces albicans ou parasite du muguet. Saccharomyces linguæ pilosæ.

Certaines sont purement expérimentales : celles produites par inoculation de l'*endomyces albicans* ou du *saccharomyces linguæ pilosæ* (Roger et Weill).

Les plus importantes sont l'actinomycose et l'aspergillose.

2 **Actinomycose**. — C'est une maladie très fréquente chez les bovidés.

Les travaux de M. Poncet et ses élèves, Dor, Bérard, ont montré qu'elle est plus fréquente en France, chez l'homme, qu'on ne l'avait pensé et ont bien mis en relief ses différentes formes cliniques : cervico faciale, thoracique, pulmonaire, abdominale, cérébrale, cutanée, etc. (Pour l'étiologie, voir p. 252.)

Les lésions consistent essentiellement en tumeurs analogues à du sarcome, et en suppurations dans lesquelles on retrouve le parasite dans les *grains jaunes* caractéristiques (voy. fig. 45

3° Aspergillose. — Bien étudiée en France, surtout par Renon, l'aspergillose ou maladie des gaveurs de pigeons, occupe les poumons, où elle détermine des lésions nodulaires.

Les symptômes ressemblent beaucoup à la phtisie pulmonaire ; les crachats renferment le parasite (voy. p. 251 et fig. 45

On voit que les maladies produites par ces champignons se rapprochent beaucoup de la tuberculose ordinaire. A vrai dire, il n'y a qu'une différence de virulence, de diffusion et d'inoculabilité des lésions. On le conçoit encore mieux quand on se rappelle que le bacille de la tuberculose n'est probablement qu'une forme d'un sthreptothrix, c'est-à-dire d'un champignon analogue à celui de l'actinomycose.

§ 3. — Autres inflammations nodulaires microbiennes

La première des maladies infectieuses à inflammations nodulaires est la tuberculose à bacilles de Koch, nous l'avons étudiée à part.

Les autres comprennent la *lèpre*, la *morve*, la *syphilis* et enfin ce que les auteurs appellent les *pseudo-tuberculoses bactériennes*. Nous parlerons seulement ici des lésions de la syphilis et de ce que nous appelons : *Tuberculoses causées par d'autres microbes que le bacille de Koch*. (Pseudo-tuberculoses bactériennes des auteurs

A) — Syphilis

La syphilis est un type de maladie infectieuse chronique dont l'agent longtemps inconnu est très vraisemblablement le tréponème découvert récemment par Schaudinn et Hoffmann (Voir page 228.) On distingue tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomo-pathologique les accidents de la syphilis en *accident primitif* ou *chancre ; accidents secondaires*, *accidents tertiaires*.

Cette classification a été critiquée ; elle est commode pour l'exposé des faits, mais il faut être prévenu qu'une semblable division chronologique des accidents est loin de correspondre toujours à la réalité des faits.

1° **Accident primitif, chancre.** — L'induration du chancre n'est pas due au développement de tissu fibreux.

A la coupe, l'accident primitif se montre très riche en éléments cellulaires, dont la confluence constitue la production nodulaire qui est le chancre.

Ces éléments sont des cellules conjonctives hypertrophiées, des éléments migrateurs, quelques rares mastzellen et des plasmazellen en grande abondance.

Les parois des vaisseaux s'entourent de couches épaisses de cellules et la lumière vasculaire est rétrécie.

Les lymphatiques ne sont pas oblitérés, leur lumière est souvent dilatée (UNNA).

2° **Accidents secondaires.** — Nous ne décrirons pas les lésions secondaires, les éruptions papuleuses de la peau et des muqueuses. Nous dirons seulement que tous les néoplasmes de la syphilis constitutionnelle, dans ses périodes primitive et secondaire, sont constitués par des productions inflammatoires qui tendent à la guérison en reproduisant des tissus anciens (CORNIL).

3° **Accidents tertiaires.** — A la période dite tertiaire, la lésion caractéristique de la syphilis est représentée par les *gommes*.

Les gommes sont pour certains anatomo-pathologistes formées par l'agglomération de nodules engainant les vaisseaux dont l'oblitération est tardive.

Pour M. TRIPIER la gomme est secondaire à une oblitération vasculaire. Elle représente un véritable infarctus.

« C'est ainsi par exemple que les gommes du foie sont constituées en réalité non par des néoproductions cellulaires subissant la dégénérescence caséeuse, mais par des néoproductions cellu-

laires avec tendance à la sclérose qui infiltrent le tissu, principalement au niveau des vaisseaux en les oblitérant ; et ceux-ci déterminent des nécroses tissulaires dans les territoires correspondants, de telle sorte que les portions caséeuses ne repre-

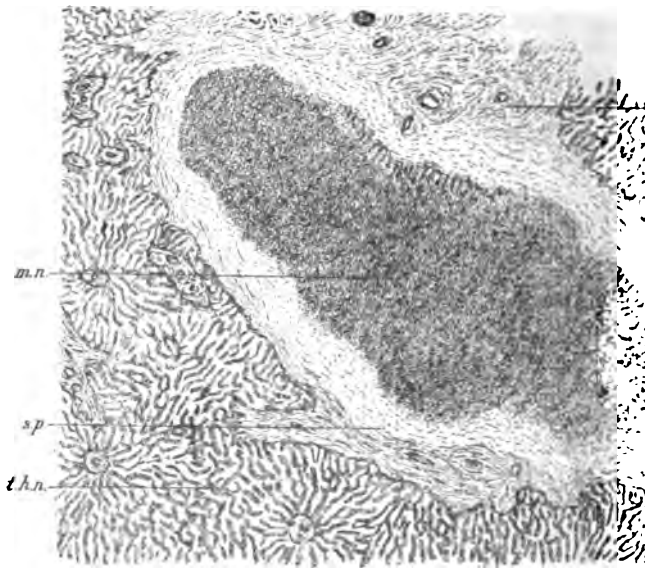


Fig. 67.

Gomme syphilitique du foie (Tripier).

On reconnaît encore quelques éléments du tissu hépatique dans la partie caséeuse — *mn*, masse nécrosée avec trabécules hépatiques encore reconnaissables à la périphérie. — *sp*, sclérose périphérique. — *thn*, trabécules hépatiques normales.

sentent à proprement parler que des infarctus du tissu hépatique subissant graduellement des modifications de plus en plus profondes, jusqu'à disparition partielle ou totale pour être remplacé par du tissu de sclérose cicatriciel. »

Il est intéressant de comparer les unes aux autres, les principales lésions de la syphilis, de rechercher ce qu'elles peuvent

avoir de commun, de tenter de dégager en un mot la caractéristique anatomo-pathologique de la syphilis.

Les lésions développées aux diverses périodes de la vérole ont ceci de commun qu'elles comportent des altérations vasculaires constantes, prédominantes, et dont l'importance est ici très considérable. Ces accidents syphilitiques sont « tous sans exception des déterminations vasculaires et plus précisément artérielles » (Renaut). Il en est ainsi du chancre et des accidents secondaires, dont le développement et l'extension sont réglés par les aires vasculaires, les « cônes artériels » de la peau.

Il en est ainsi des syphilides tuberculeuses et du chancre ; les lésions vasculaires sont ici très manifestes; elles sont mieux inconscrites et aussi donnent lieu à des conséquences plus graves

Par l'endartérite la syphilis induit dans les tissus et y maintient, tant que cette endartérite dure, le processus de sclérose (Renaut).

B) — Tuberculoses par d'autres microbes que le bacille de Koch

Ce sont des maladies infectieuses comme la tuberculose à bacilles de Koch et leurs tubercules sont réinoculables en série.

1° **Tuberculoses animales.** — Le premier cas a été étudié par Malassez et Vignal (tuberculose zoogléique).

Les tuberculoses sont très nombreuses chez l'animal.

Certaines d'entre elles déterminent des maladies épidémiques très redoutables, pour le cobaye par exemple (pseudo-tuberculose du cobaye); d'autres donnent dans l'organisme du bœuf des masses tuberculeuses diffuses absolument analogues à celles du bacille de Koch (J. Courmont, J. Courmont et Nicolas).

2° **Tuberculoses humaines.** — Il y a plus souvent qu'on ne croit des tuberculoses de l'homme causées par d'autres agents que le bacille de Koch : la tuberculose classique à bacilles de Koch est simplement la plus fréquente.

Il faut distinguer les cas où le microbe pathogène n'a pu être reconnu de ceux où on a pu l'isoler, l'inoculer et reproduire avec les cultures des tuberculoses expérimentales.

J. Courmont, Kouskow, Charrin, Du Cazal et Vaillard, ont étudié des cas de tuberculose humaine sans bacilles de Koch, causés par d'autres bacilles qu'ils ont pu déceler dans les lésions, mais sans les isoler ni les cultiver.

Nous avons, en 1898, publié avec Tixier et Bonnet l'observation complète, clinique, anatomo-pathologique et bactériologique d'une hémarthrose tuberculeuse du coude chez l'homme, causé par un *strepto-bacille spécial*. La lésion humaine montrait des tubercules typiques à cellules géantes ; inoculée au cobaye elle reproduisit une tuberculose grave, généralisée, indéfiniment réinoculable. Nous n'avons trouvé de bacille de Koch ni dans la lésion humaine, ni chez les cobayes, mais avons pu *isoler*, *cultiver* le strepto-bacille pathogène dont l'*inoculation* à l'animal reproduisait les lésions tuberculeuses.

Wrede en 1903 a retrouvé un microbe analogue dans un cas humain.

CHAPITRE III

SUITES DE L'INFLAMMATION

PROCESSUS ANATOMIQUES DIVERS

L'inflammation peut se terminer par résolution pure et simple avec retour *ad integrum* par cicatrisation avec ou sans sclérose; par suppuration; par nécrose et gangrène; elle peut former des fausses membranes.

Nous étudierons ces divers processus en eux-mêmes et dans leurs rapports avec l'inflammation.

ARTICLE PREMIER

SUPPURATION

La suppuration est une des terminaisons les plus communes et les plus intéressantes de l'inflammation, avec son étiologie, son mécanisme, et sa signification propre.

Elle est caractérisée par la production d'un exsudat très riche en cellules nécrosées ; ce sont des leucocytes polynucléaires plus ou moins altérés qui forment dans la majorité des cas la plus grande partie des globules de pus.

1° **Étude du pus**. — Elle comprend ses caractères physiques, chimiques et microscopiques.

a. *Aspect macroscopique*. — L'exsudat purulent n'a pas toujours le même aspect. Il est tantôt jaune, épais, bien lié, à odeur nulle : c'est le pus louable, de bonne nature des anciens auteurs; tantôt il est grumeleux, mal lié; il peut être blanc jaunâtre, jaune verdâtre, vert, lie de vin, de couleur chocolat ; cette

vient du sérum sanguin ; il s'agit d'un sérum sanguin modifié, altéré, pathologique. Les fermentations microbiennes expliquent la présence dans ce liquide d'éléments (albumoses, peptones) qui n'existent pas dans le sérum sanguin normal.

Le problème de l'origine des globules de pus est plus complexe. Il est certain que les éléments cellulaires que contient le pus sont en grande majorité formés par des leucocytes polynucléaires, facilement reconnaissables et parfois doués encore de mouvements actifs.

Les cellules fixes des tissus interviennent-elles dans la formation des globules de pus ? C'est là une question discutée. Pour M. Cornil « le pus est formé de leucocytes ou globules blancs . . Les cellules fixes des tissus, qu'elles soient atteintes par les toxines microbiennes, « ou qu'elles soient étouffées et dans l'impossibilité de se nourrir en raison de la concurrence vitale des leucocytes si abondants qui les entourent, les cellules fixes s'altèrent et dégénèrent le plus habituellement ».

Les anatomo-pathologistes n'admettent pas tous ce rôle purement passif des cellules fixes dans l'inflammation suppurative. Les cellules fixes peuvent réagir ; on a dit qu'elles revenaient à l'état embryonnaire. Le mot est impropre mais le fait a été observé par nombre d'histologistes. M. Renaut et son élève Dubreuil ont montré qu'une inflammation aseptique est susceptible de rendre aux cellules conjonctives fixes quiescentes la motilité et le pouvoir phagocytaire et d'éveiller des propriétés glandulaires que ces cellules ne possèdent qu'à l'état de cellules jeunes.

Il est donc probable qu'une partie des éléments cellulaires du pus provient des cellules fixes du tissu enflammé.

La quantité de globules blancs contenus dans des collections volumineuses est très considérable. « A l'état normal le sang renferme par millimètre environ 6.000 leucocytes, ce qui fait pour les cinq litres que possède le corps humain 30 milliards. Le pus ayant en moyenne 125.000 cellules blanches par millimètre cube en renferme par litre 125 milliards, c'est-à-dire qu'il en contient quatre fois plus que la masse sanguine. »

Le processus suppuratif doit par conséquent provoquer une suractivité des organes hématopoiétiques. Les signes de cette

activité se manifestent par la leucocytose sanguine constante dans les cas d'inflammation suppurative (voy. p. 797) ; ils se traduisent également par des signes histologiques manifestes.

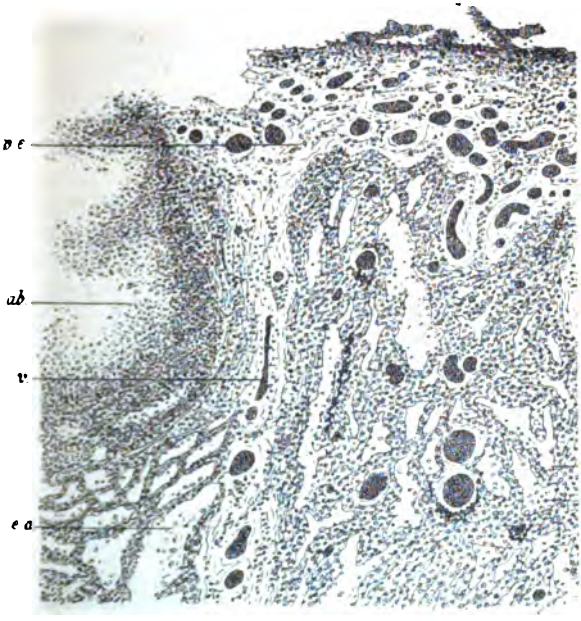


Fig. 68 (Tripier).

Abcès pulmonaire superficiel. — *pe*, plèvre enflammée très vascularisée et riche d'éléments cellulaires se continuant avec ceux de la cavité pleurale. — *v*, vaisseau. — *ea*, exsudat alvéolaire très abondant.

C'est ainsi que la moelle des os prend l'aspect de moelle rouge, devient active, riche en cellules. La rate, les ganglions prennent également une part active aux rénovations cellulaires provoquées par l'inflammation (V. page 837).

B. Causes de l'accumulation et de la formation des globules blancs. — Le pus est en majeure partie formé de globules blancs,

Comment les leucocytes ont-ils pu se réunir, se collecter pour ainsi dire pour former le foyer purulent.

a. *Diapédèse.* — Depuis CONHEIM la diapédèse fournit une réponse à cette question. Les leucocytes peuvent sortir des vaisseaux et tomber dans les espaces interstitiels. Mais pourquoi ces leucocytes issus des vaisseaux s'accumulent-ils en un point donné pour former le foyer purulent ?

A l'énoncé d'hypothèses il est préférable de substituer l'exposé des données histologiques précises relatives au mécanisme de la suppuration.

b. *Conception de M. Tripier.* — « L'agent nocif quel qu'il soit traumatique, thermique, chimique ou microbien, détermine sur un point d'étendue variable, mais plus ou moins bien limité des altérations par le même mécanisme qui donne naissance à toute inflammation, c'est-à-dire par une entrave à la circulation provenant probablement d'oblitérations vasculaires, d'où résulte une perturbation dans toutes les parties constituantes du tissu au niveau du territoire vasculaire affecté. Ces altérations se manifestent à la fois, par des phénomènes de dégénérescence destructive, appréciables ou non au niveau des parties où la circulation est entravée, et dans celles où elle est devenue plus active (comme l'indique la dilatation des vaisseaux) par la production d'un exsudat abondant dans lequel se trouvent de jeunes cellules en quantité excessive. Celles-ci deviennent bientôt elles-mêmes le siège de troubles nutritifs consistant en une dégénérescence graisseuse. »

La surproduction continue et la destruction concomitante des cellules issues des vaisseaux constituent les deux facteurs essentiels de la suppuration; les altérations cellulaires dégénératives proviennent de l'action directe de l'agent nocif ou plutôt de troubles vasculaires et d'insuffisance de l'irrigation sanguine.

A la périphérie du foyer de suppuration on trouve une zone où des cellules « en plus ou moins grand nombre, parfaitement nourries, vont former comme dans toute inflammation, un tissu scléreux plus ou moins dense, constituant ce qu'on a appelé la zone de protection ou de défense mais qui serait aussi suivant

M. LETULLE, une zone d'extension. En réalité elle n'est ni l'une ni l'autre. »

La conception de l'inflammation suppurée, ainsi comprise est claire et présente l'avantage de substituer à des hypothèses des faits précis. Les phénomènes se succèdent et s'enchaînent très simplement : lésions vasculaires primitives entraînant la dégénérescence des tissus privés de circulation ; circulation complémentaire à la périphérie des foyers ischémiés, diapédèse et formation incessante de jeunes cellules incessament détruites, tel est le mécanisme histologique de la suppuration.

c. *Rôle des microbes et substances pyogènes.* — Quel que soit le rôle des oblitérations vasculaires, il est hors de conteste que toute altération vasculaire ne produit pas du pus. Il faut autre chose ; on sait à l'heure actuelle qu'il faut des microbes ou des substances chimiques pyogènes. Les microbes eux-mêmes n'agissent que par des toxines solubles pyogènes. La propriété pyogène est habituelle chez certains microbes, mais elle est contingente et peut disparaître, alors que réciproquement presque tous les microbes semblent pouvoir l'acquérir.

Les substances pyogènes agissent en provoquant d'abord de l'inflammation, puis les altérations vasculaires (TRIPIER) et cellulaires qui aboutissent à la mortification des éléments.

3° **Terminaisons de l'inflammation suppurée.** — Le pus s'il est formé en petites quantités peut être resorbé. Le plus souvent le pus collecté chemine dans l'organisme ; il suit de préférence la voie des espaces du tissu conjonctif (gaines lamelleuses, espaces inter-musculaires). La collection finit par s'ouvrir au dehors ou dans une cavité dont l'abcès, par un lent travail inflammatoire, a peu à peu détruit les parois (estomac, intestin, vessie, etc.).

Le pus éliminé, la cavité est comblée peu à peu par du tissu de cicatrice. La cicatrisation est indéfiniment retardée si les parois de l'abcès sont empêchées de venir au contact (corps étrangers, séquestres).

Dans certains abcès profonds le pus peut subir à la longue des modifications profondes. Il peut devenir séreux, subir une dégé-

nérescence graisseuse et prendre l'aspect chyliforme, se condenser en un magma caséeux, s'infiltrer de sels calcaires.

4° Étiologie et pathogénie de la suppuration. — L'histoire des découvertes successives sur la suppuration est celle d'un beau chapitre de pathologie générale.

A. Historique. — Gaspard en 1808 fit les premières expériences montrant que du pus injecté dans les séreuses du chien reproduit non seulement de l'inflammation mais du pus. Weber et Billroth confirmèrent Gaspard cinquante ans plus tard.

D'Arcet (1842), Lebert (1845), Sedillot (1849), Billroth (1865), Weber, Frese (1866) tentent de rechercher si c'est la partie solide ou liquide du pus qui peut reproduire cette modalité d'inflammation ; ils concluent en faveur, les uns de la partie solide, les autres du sérum.

En 1872, Chauveau, dans des expériences remarquables, surtout pour l'époque, reprit cette question avec une meilleure technique et conclut que le sérum du pus bien filtré ne donne pas de suppuration, tandis que les globules de pus la reproduisent par inoculation. Chauveau montra encore que les globules blancs sains, le suc de ganglions, le sang pur, etc., n'ont pas la même action que les globules du pus ; il y avait donc dans ceux-ci quelque chose de plus.

En 1878 Pasteur découvrit et isola avec le premier microbe pyogène ce quelque chose de plus, Kocher et Koch firent ensuite des constatations analogues. Puis en 1880 Pasteur isolait et inoculait le microbe du furoncle, le staphylocoque, montrant que c'était le même pour l'ostéomyélite, et souleva l'incrédulité moqueuse de l'Académie de médecine en disant : l'*ostéomyélite est le furoncle des os*. Doleris découvrait presque en même temps le streptocoque mais ne pouvait le cultiver. Rosenbach en 1881 fait une étude détaillée des pus et de leurs microbes et donne à ceux-ci les noms classiques : *staphylococcus pyogenes*, *streptococcus*, *micrococcus pyogenes tenuis*. En 1888 de Christmas isole la première toxine pyogène dans les cultures du staphylocoque. La

période de ces vingt dernières années voit paraître d'innombrables travaux complétant ces découvertes essentielles.

B. Étiologie des suppurations. — On doit actuellement distinguer les suppurations microbiennes et celles sans microbes ou par substances chimiques. Ces dernières sont expérimentales. Mais est-ce que toute suppuration *spontanée* est microbienne? C'est très probable. Le fait de ne pas trouver de microbes dans certains abcès (abcès du foie, suppurations par anaérobies) peut tenir à deux causes : 1° à ce que les microbes sont morts après la formation du pus ; ceci est très facile à constater pour certaines pleurésies purulentes septiques d'abord, aseptiques ensuite ; 2° à ce qu'on n'a pu déceler et cultiver un microbe ou un parasite (amibe) existant ; c'est ainsi que, avant la découverte du bacille de Koch, les abcès froids tuberculeux qui ne cultivent pas en bouillon eussent passé pour aseptique. D'autres fois les microbes sont anaérobies et passent inaperçus si on ne fait pas de cultures dans le vide.

a. *Microbes et parasites pyogènes.* — Les principaux microbes pyogènes sont : le *staphylocoque* et le *streptocoque* qui à eux seuls déterminent les 9/10 des suppurations aiguës ; le *pneumocoque* dont les suppurations sont en général moins graves que celles des pyogènes précédents ; le *bacillus coli*, le *tétragène*, le *gonocoque*, le *bacille du chancre mou*, divers *microcoques*, *le bacille pyocyanique*, *le bacille de la peste*, etc. D'autres ne sont que fortuitement pyogènes : *bacille d'Eberth*, *pneumo-bacille de Friedlander*, *bacillus anthracis*, etc. Le *bacille de Koch* fait des abcès froids. Le *streptococcus pyogenes floccosus* (Paul Courmont) est anaérobie.

Parmi les *champignons* nous citerons l'actinomyces et accessoirement le muguet et l'aspergillus fumigatus.

b *Causes favorisant la pyogenèse.* — Bien qu'il y ait des pyogènes plus habituels, on peut dire que tout microbe peut produire du pus, et que réciproquement tout pyogène peut perdre cette propriété qui est contingente comme toutes celles des microbes.

Ainsi le staphylocoque, pyogène par excellence, peut faire des septicémies ou des inflammations non purulentes.

α) *Question de nombre :* Suivant la dose inoculée le staphylocoque et le streptocoque pyogène donneront soit des abcès, soit des inflammations non suppurées, soit des septicémies.

β) *Porte d'entrée :* Le péritoine supporte chez certains animaux des doses vingt fois plus fortes qu'un autre organe sans suppurer; puis viennent par ordre de résistance : le tissu cellulaire sous-cutané, la plèvre, le sang veineux et enfin la chambre antérieure qui suppure avec 8.600 fois moins de microbes que le tissu cellulaire (HERMAN).

γ) *Virulence :* Lorsqu'un microbe pyogène s'atténue, c'est sa propriété pyogène qui disparaît la première; cela est facile à constater avec les cultures de staphylocoque.

δ) *Etat du sujet :* Toutes les *espèces* n'ont pas la même aptitude à suppurer. Les oiseaux, le bœuf, la chèvre sont très résistants; le chien également mais moins; le cheval suppure facilement, l'homme également. D'ailleurs tel microbe fera suppurer tel animal et pas tel autre.

Les *lésions antérieures* favorisent et localisent la suppuration En clinique on voit des articulations antérieurement malades localiser un microbe pyogène charrié par le sang : arthrites à pneumocoques après pneumonie sur des articles atteints autrefois de rhumatisme (WIDAL). MAX SCHULER a observé que les fractures expérimentales, CHAUVEAU que la nécrobiose des tissus, favorisent la suppuration du point dont la résistance est ainsi amoindrie.

Les *altérations du système nerveux* prédisposent à la suppuration et notamment la section des nerfs sensitifs d'une région (CHARRIN et RUFFER, ROGER, ARLOING).

L'*âge* a une grande importance pour la localisation. RODET fait de l'ostéomyélite juxta-épiphysaire chez de jeunes lapins en voie de croissance par injection intra-veineuse de staphylocoque, alors que celle-ci ne donne chez le lapin adulte que de gros abcès des reins; il en est de même pour le streptocoque (JABOULAY et J. COURMONT).

Le surmenage, le refroidissement, l'inanition, la cachexie favorisent la suppuration.

Prédisposition et vaccination : RODET et J. COURMONT ont décelé dans les cultures du staphylocoque des substances solubles dans l'alcool, qui produisent un état microbiophile du sérum (J. COURMONT), et favorisent la suppuration.

Certaines substances chimiques agissent dans le même sens, par exemple la cadavérine, l'alcaloïde du jequirity, le *sucre*. On sait la fréquence des suppurations chez les diabétiques ; BUJWID, puis KARLNSKI, FERRARO, J. NICOLAS ont montré que l'injection intra-veineuse de sucre augmente l'intensité et la gravité des lésions suppuratives.

Réciproquement, *on peut vacciner contre la pyogénèse*. CHAUVEAU, ARLOING et TRUCHOT, ont observé la vaccination du lapin sous l'influence d'abcès développés par l'inoculation du streptocoque.

RODET et J. COURMONT ont montré qu'en effet il existe dans les bouillons de culture du staphylocoque un mélange de substances prédisposantes (solubles dans l'alcool) et vaccinantes (précipitées par l'alcool), celles-ci l'emportant sur les autres dans l'action globale.

c. *Suppurations amicrobiennes.* — Le microbe n'est pas nécessaire pour la suppuration. USKOFF, ORTHMANN, COUNCILMANN produisent des abcès en injectant sous la peau de l'essence de térébentine, du mercure, de l'huile de croton (toutes ces substances étant préalablement stérilisées).

LEMIÈRE a étudié l'action pyogène de cent onze substances chimiques : créoline, mercure métallique, calomel, essence de térébentine, huile de cèdre, ammoniaque, nitrate d'argent...

Ici comme pour les microbes, il faut tenir compte de la *dose*, de la *région inoculée* (le tissu musculaire suppure moins facilement que le péritoine, celui-ci moins que le tissu cellulaire), de l'*espèce animale* (le chien suppure très facilement avec les substances chimiques, le lapin et le cobaye pas du tout), de la *concentration* et du *véhicule* de la substance injectée.

La clinique humaine connaît bien les abcès dus aux injections de mercure métallique (JULLIEN, BALZER), de calomel (DIDAY, BALZER, THIROLOIX), de caféine, etc.

On utilise les abcès de la térébentine et du nitrate d'argent

Il faut ajouter cependant que de toutes les causes qui agissent indirectement pour produire la gangrène, l'oblitération artérielle est la plus importante.

Nous sommes donc autorisés à rapprocher la nécrose et la gangrène, et nous pouvons avec CORNIL distinguer à la gangrène deux phases : « la mortification qui résulte de l'interruption de la circulation, et la putréfaction, qui est fonction des bactéries. »

Nous pouvons donc avec CHAUVEAU, J. COURMONT définir la gangrène : *la mortification limitée de tissus vivants s'accompagnant ou non de putréfaction microbienne*, et la diviser de la façon suivante :

1° *Gangrène aseptique* ou *nécrobiose ;*

2° *Gangrènes microbiennes :*

a. Secondaires (à une nécrobiose antérieure).

b. Primitives (par action primaire des microbes).

1° Causes de la gangrène. — Nous adopterons la classification de ROGER qui énumère dans le tableau suivant les causes qui, en agissant directement ou indirectement sur les tissus, favorisent la localisation du processus gangréneux :

ALTÉRATIONS DIRECTES DES TISSUS PAR. . . .	Agents mécaniques.	
	— physiques.	
	— chimiques.	
	— animés.	
ALTÉRATIONS INDIRECTES PAR .	Troubles circulatoires. . . .	Compression et oblitérations vasculaires.
		Artérites.
		Œdèmes.
	Troubles nerveux.	Altérations encéphalo-myélitiques.
		Maladie de Raynaud.
		Névrites.
	Troubles dystrophiques . . .	Altérations humorales.
		Auto-intoxications.
		Intoxications exogènes.
		Infections.

Nous ne voulons pas nous arrêter plus longtemps à la discus-

sion des causes secondaires de gangrène. Il est parfois difficile de déterminer comment agissent certaines affections qui favorisent l'éclosion du processus gangréneux. C'est ainsi que dans la maladie de Raynaud le système nerveux est bien en cause, mais il agit sur les tissus par le spasme vasculaire, et la maladie de Raynaud pourrait être rangée dans le groupe des causes produisant des altérations indirectes par troubles circulatoires.

De semblables observations pourraient être faites à propos du rôle des altérations humorales, des auto-intoxications, etc.

2° Processus anatomo-pathologique de la gangrène. — Nous avons distingué deux phases dans l'évolution de la gangrène : une phase de mortification par interruption de la circulation sanguine, et une phase de putréfaction due à l'intervention des microbes.

Les phénomènes de putréfaction sont plus ou moins accusés suivant les formes de gangrène : tantôt celle-ci s'accompagne de fermentations septiques très intenses avec gonflement, infiltration des tissus et parfois production de gaz, c'est la *gangrène humide*. Dans d'autres cas, la putréfaction est réduite au minimum, les produits de désintégration de la zone momifiée sont résorbés au fur et à mesure de leur production, la région atteinte se dessèche, se ratatine, se momifie pour ainsi dire : c'est la *gangrène sèche*.

Les deux processus sont reliés par de nombreux intermédiaires.

Il est intéressant de noter à la première phase de mortification qui précède la gangrène, la conservation de la forme des éléments des tissus. « Ce phénomène est absolument commun à toutes les nécroses dites spontanées » (Tripier). Ce n'est qu'à la longue que les tissus subiront des changements sous l'influence de la putréfaction.

Cette longue persistance de l'intégrité de forme des tissus est très remarquable. « On est étonné au premier abord que dans la gangrène humide ou sèche, caractérisée par des lésions très apparentes à l'œil nu, et telles que les tissus n'apparaissent constitués que par une substance noirâtre informe, l'examen

microscopique tout en montrant les altérations précédemment relatées, et qui portent sur les éléments actifs de la nutrition ou de la vie, laisse encore apercevoir la structure des tissus avec toutes leurs parties constituantes parfaitement reconnaissables avant les phénomènes de dessiccation extérieure ou de désintégration » (TRIPIER).

L'évolution et la forme de la gangrène dépend de plusieurs facteurs : le plus important paraît être le parasitisme.

3° Étiologie et pathogénie des gangrènes microbiennes — Nous avons, après CHAUVEAU, distingué celles qui surviennent primitivement ou par putréfaction d'un tissu déjà nécrosé.

A. GANGRÈNE SECONDAIRE PAR PUTRÉFACTION D'UN TISSU DÉJÀ NÉCROSÉ. — La plupart des gangrènes aseptiques de l'homme s'infectent secondairement et donnent le tableau grave et rapide de la gangrène humide.

L'expérimentation a réalisé ces formes. La célèbre expérience de CHAUVEAU, bistournant le testicule d'un bélier après injection intra-veineuse de produits putrides, montre une gangrène septique ne se développant que dans le testicule nécrobiosé par le bistournage. CHAUVEAU et ARLOING ont prouvé que le vibrion septique peut être inoffensif si on l'injecte dans le sang; mais que si on bistourne un bélier après inoculation intra-veineuse, le testicule devient le siège d'une gangrène mortelle.

Le *bacillus heminecrobiophilus* d'ARLOING possede la propriété singulière de ne produire aucune lésion dans les tissus sains et de putréfier le testicule bistourné du bélier, si on l'inocule peu après cette opération ; ce microbe agit par ses toxines solubles.

On peut rapprocher de ces faits ceux où l'action d'un microbe non gangréneux pour un tissu sain, le devient pour un tissu non pas nécrobiosé mais altéré par d'autres lésions inflammatoires : *noma*, *laryngites* gangréneuses secondaires, *gangrene du poumon*, etc. BARD et CHARMEIL ont montré la contagiosité de la gangrène pulmonaire pour les malades prédisposés par une affection thoracique antérieure.

Nous avons soutenu en 1898 au Congrès de Montpellier que

les pleurésies putrides étaient dues à des associations microbiennes, certains microbes préparant la voie à ceux de la putridité.

B. Gangrène primitive ou septique vraie. — Ici le microbe est capable de produire par lui-même et sans lésion, ni infection préalable, la mortification gangréneuse des tissus. Sans doute les conditions indispensables à la gangrène étudiées dans dans le dernier alinéa agissent ici encore comme causes prédisposantes, mais elles ne sont pas nécessaires.

La *gangrène gazeuse* humaine, cette redoutable complication des plaies, terreur des chirurgiens de la période préaseptique, est causée par le *vibrion septique* de Pasteur, comme l'ont prouvé Chauveau et Arloing dès 1880.

L'inoculation sous-cutanée à l'animal reproduit les lésions humaines. Arloing a précisé l'action zymotique de ce bacille faisant fermenter les substances hydrocarbonées et azotées. Bouley et J. Courmont en ont étudié les toxines.

Le *Bacterium Chauvœi* d'Arloing, Cornevin et Thomas, a une action gangréneuse analogue, mais sur le bœuf et non chez l'homme ; réciproquement le bœuf n'est pas sensible au vibrion de la gangrène gazeuse humaine.

On a encore isolé un certain nombre de microbes agents de gangrènes, mais moins fréquentes et moins graves que ces dernières.

Les *inflammations putrides* sont des gangrènes où domine la putridité avec odeur caractéristique. Les pleurésies putrides en sont le type le mieux connu ; dans ces cas il n'y a pas de gangrène du poumon ni de la plèvre, mais une sorte de nécrobiose putride des éléments du liquide pleural. D'ailleurs ce liquide inoculé à l'animal, ou accidentellement au sujet (sur le trajet d'une ponction), détermine des altérations inflammatoires avec production de gaz (Widal, P. Courmont).

Les travaux de Veillon, Netter, Widal et Nobécourt, Roger et Comte, P. Courmont, Veillon et Zuber, Rendu et Rist ont étudié les agents de ces liquides putrides.

Nous pensons que l'*association microbienne* des diverses

espèces qui sont réunies dans ces cas sont un facteur important dans la production de la putridité (Congrès de Montpellier 1898), VEILLON, ZUBER, RENDU et RIST attribuent le rôle prépondérant à toute une série de microbes anaérobies. Ceux-ci se retrouveraient dans les appendicites gangréneuses, les caries dentaires, l'angine de Ludwig, les infections souvent putrides provenant de la bouche ou de l'intestin où ces microbes vivaient en saprophytes.

ARTICLE III

PROCESSUS PSEUDO-MEMBRANEUX

Le processus pseudo-membraneux est caractérisé par la formation à la surface d'une muqueuse d'un exsudat composé de fibrine et de mucine concrétées englobant des éléments cellulaires. La muqueuse n'est atteinte que dans ses parties les plus superficielles. L'ablation de la fausse membrane produit une ulcération légère qui se répare rapidement quand la maladie tend à la guérison.

Telles sont les principales caractéristiques de ce que les pathologistes français désignent sous le nom d'inflammation pseudo-membraneuse. Le type de cette inflammation est réalisé par la fausse membrane diphtérique.

A cette production inflammatoire ainsi caractérisée, les auteurs allemands avec VIRCHOW, ROKITANSKY donnent le nom d'exsudat croupal. Mais les pathologistes allemands admettent une autre variété d'inflammation pseudo-membraneuse : à côté de la fausse membrane superficielle de l'exsudation croupale, ils admettent une inflammation profonde, destructive nécrosante avec infiltration fibrineuse profonde de la muqueuse, qu'ils appellent l'inflammation diphtérique. Les auteurs français admettent que ces lésions nécrotiques sont bien distinctes du véritable processus pseudo-membraneux.

Il nous semble cependant que cette distinction n'est pas toujours facile à établir et paraît un peu théorique. La muqueuse sur laquelle s'insèrent les fausses membranes est dans tous les

cas, même les plus typiques, enflammée et détruite dans sa partie la plus superficielle. Un degré de plus et la distinction entre l'inflammation pseudo-membraneuse vraie et les lésions nécrotiques de la muqueuse ne s'établira qu'avec la plus grande diffi-

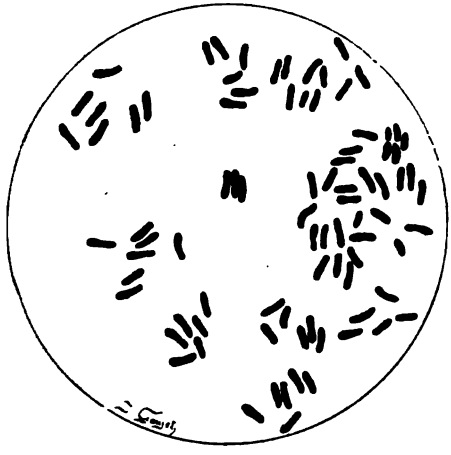


Fig. 69.
Bacilles diphtériques (courts) producteurs de fausses membranes. Culture de 24 heures sur sérum. (Grossis. = 1 200 D.).

culté. On observe entre les deux lésions des faits de passage, des intermédiaires nombreux.

Il est cependant utile de décrire à part l'inflammation pseudo-membraneuse vraie telle que nous l'avons définie.

1° **Étude de la fausse membrane.** — La fausse membrane détachée est résistante, élastique ; elle n'est pas soluble dans l'eau ce qui la distingue des exsudats pultacés.

Elle se dissout dans l'hypochlorite de soude, dans l'eau de chaux, elle contient de la fibrine et par suite décompose l'eau oxygénée.

Au microscope la trame de cette fausse membrane est formée

de filaments entre-croisés de fibrine. Ces filaments pénètrent

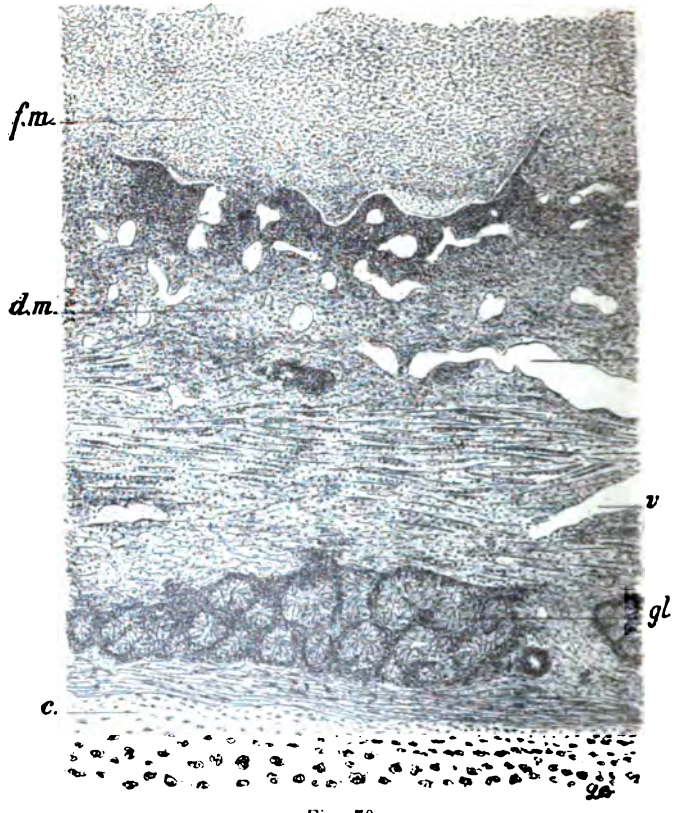


Fig. 70.

Inflammation diphtérique et pseudo-membraneuse de la trachée (Thiersch).

fm. fausse membrane nécrosée confondue avec la partie superficielle de la muqueuse qui commence à se détacher. — *dm*, derme muqueux. — *gl*, glandes. — c, cartilage

dans la partie superficielle de la muqueuse fixant ainsi la fausse membrane.

Entre les filaments de fibrine et de mucine on trouve quelques globules rouges, quelques cellules épithéliales de la muqueuse, des globules de pus et de très nombreux microbes.

2° Évolution de la fausse membrane. — Les productions pseudo-membraneuses sont plus ou moins abondantes, plus ou moins épaisses.

Le plus souvent surtout quand elles siègent sur des muqueuses, les fausses membranes se détachent spontanément. Parfois elles se ramollissent, subissent une dégénérescence granuleuse ou hyaline et finissent par s'éliminer.

La thérapeutique peut hâter dans quelques cas la chute des fausses membranes (sérum antidiphtérique).

Si les fausses membranes se sont développées dans les séreuses, elles s'organisent très souvent. Les néo-vaisseaux se forment et la trame fibrineuse de la fausse membrane, finit par être envahie par un tissu conjonctif jeune, puis par du tissu fibreux. C'est par ce mécanisme que se produisent les adhérences des séreuses.

3° Mode de formation de la fausse membrane. — La production de la fausse membrane reconnaît pour cause une inflammation. Certains caustiques (le nitrate d'argent par exemple) peuvent produire des lésions d'apparence pseudo-membraneuse. En réalité ces prétendues fausses membranes ne sont que des parties ou des lambeaux de la muqueuse altérée.

De nombreux microbes sont susceptibles de provoquer une inflammation pseudo-membraneuse (bacille diphtérique de Lœffler, streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, tétragène, etc.).

L'exsudation fibrineuse n'est pas due au parasite lui-même. Le fait a été prouvé pour le bacille diphtérique : la toxine diphtérique pure mise en contact avec les muqueuses provoque une inflammation pseudo-membraneuse typique.

Le parasite ou ses produits solubles provoquent des troubles vaso-moteurs réflexes, de la vaso-dilatation qui favorise la diapédèse, puis se développe la fausse membrane.

Pour expliquer la formation de celle-ci plusieurs théories

sont en présence. L'idée la plus simple est d'invoquer un exsudat de matière fibrinogène qui se coagule à l'air. WAGNER soutient que la fausse membrane est produite par les cellules du tissu qui s'unissent au moyen de prolongements dits en bois de cerf. On tend à admettre aujourd'hui que l'exsudat est constitué d'une part par de la matière fibrinogène, d'autre part par des cellules altérées. La matière fibrinogène sortie des vaisseaux se trouve dans les meilleures conditions pour se coaguler ; elle est au contact de l'air, elle rencontre des leucocytes morts, qui ici comme partout ailleurs jouent un grand rôle dans la coagulation ; elle est répandue sur une muqueuse dont les cellules sont malades. Or, on sait, depuis COHNHEIM et WEIGERT que les épithéliums ne s'opposent à la coagulation des exsudats que lorsqu'ils sont intacts » (ROGER).

Nous étudierons plus loin (réactions de cellules endothéliales les modifications des cellules endothéliales des séreuses, et leur intervention active dans l'organisation de l'exsudat fibrineux des fausses membranes des séreuses.

Nous croyons que la conception de l'inflammation pseudo-membraneuse telle que la conçoivent les anatomo-pathologistes français doit être maintenue, tout en reconnaissant que l'atteinte de la muqueuse ou de la séreuse sur laquelle se développe la fausse membrane peut être dans certains cas beaucoup plus profonde que ne l'admet l'opinion classique.

CHAPITRE IV

TUMEURS

Il ne semble pas possible de donner à l'heure actuelle une définition précise et complète des tumeurs. C'est qu'en effet, de toutes les productions morbides les tumeurs sont certainement les moins bien connues. Leur étiologie et leur pathogénie sont entourées d'obscurité et l'on est loin de s'entendre sur les caractères essentiels qui pourraient servir à les définir.

Les limites du groupe de lésions désignées sous le nom de tumeurs sont imprécises. « Nombreuses sont encore les lésions considérées par certains auteurs comme des tumeurs, tandis que d'autres les regardent comme des inflammations, ou de simples hypertrophies » (Tripier).

Il serait cependant de grande importance d'établir d'une façon précise, au début d'une étude sur les tumeurs, les caractères essentiels de ces productions pathologiques.

Comment définir les tumeurs ? Pendant longtemps on ne leur reconnaît qu'un seul caractère majeur : l'augmentation de volume, la tuméfaction. Toute néoformation s'accompagnant d'une saillie plus ou moins circonscrite est une tumeur. On arrive ainsi à réunir dans un même groupe les affections les plus disparates.

Peu à peu des divisions s'opèrent dans ce groupe confus d'affections. Les progrès de l'anatomie pathologique et de la technique histologique, les découvertes bactériologiques permettent de séparer des tumeurs de nombreuses affections. C'est ainsi qu'un grand nombre de prétendues tumeurs ont été classées parmi les productions inflammatoires ; c'est le cas de certaines lésions tuberculeuses, syphilitiques, morveuses, etc.

Depuis JEAN MULLER (1838) on n'admet pas que les tumeurs soient formées d'éléments étrangers à l'organisme.

Les travaux de MULLER, de RÉMAK, de VIRCHOW établissent les relations étroites qui unissent les cellules des tumeurs aux cellules normales des tissus.

Malgré des recherches multipliées et d'innombrables travaux, la nature exacte des tumeurs n'est pas encore connue.

La cause de l'évolution atypique des cellules, de leur multiplication, de leur prolifération désordonnée reste obscure.

ARTICLE PREMIER

GÉNÉRALITÉS

L'imprécision des limites du groupe d'affections désigné sous le nom de tumeurs, l'absence de données étiologiques précises, expliquent le grand nombre de définitions différentes que l'on a données des tumeurs.

Ces définitions resteront provisoires jusqu'au moment où la connaissance d'une étiologie précise permettra de les constater et de les rendre définitives.

Nous énumérerons seulement les principales.

1° Définition des tumeurs. — CORNIL et RANVIER définissent les tumeurs : « toute masse constituée par un tissu de nouvelle formation ayant de la tendance à persister et à s'accroître. »

Pour M. BARD, « les tumeurs sont constituées par des éléments anatomiques des tissus normaux, doués d'une vitalité excessive et en voie d'hyperplasie indéfinie, par suite d'une anomalie spéciale, d'une sorte de monstruosité du développement des tissus. Ces éléments conservent d'ailleurs les attributs essentiels de leur espèce originelle. Ils évoluent dans leur direction atavique primitive, mais s'arrêtent suivant les cas à des étapes diverses de leur développement physiologique. »

M. BRAULT propose la définition suivante : « Les tumeurs sont des néoformations irrégulières, assez souvent désordonnées, mais qui rappellent toujours par l'agencement et le groupe-

ment de leurs cellules les organes et les tissus d'où elles dérivent. »

M. Tripier reconnaît que l'on ne peut donner des tumeurs qu'une définition d'attente. « Toutefois, en réunissant les caractères essentiels des tumeurs bénignes et malignes, on arrive à une définition provisoire jusqu'à ce qu'on puisse la compléter par la donnée étiologique.

On peut dire que toute tumeur consiste dans une production pathologique tissulaire, de cause encore indéterminée où prédomine un processus formatif plus ou moins localisé, n'aboutissant jamais à la guérison. »

Nous ne nous attarderons pas ici à la critique de ces diverses définitions. Les unes s'appuient sur des données pathogéniques insuffisamment établies; d'autres se bornent à l'énumération de quelques caractères des tumeurs et les distinguent d'une manière très imparfaite des processus qui peuvent les simuler. Ces critiques trouveront mieux leur place quand nous étudierons la pathogénie et la nature des tumeurs.

2° Étiologie générale des tumeurs. — Laissant de côté pour le moment la question du parasitisme des tumeurs, nous envisagerons seulement, dans ce chapitre, les diverses conditions étiologiques d'ordre intrinsèque ou extrinsèque qui paraissent jouer dans la production des tumeurs un rôle plus ou moins important.

a *Age.* — L'âge joue un rôle important dans la genèse des tumeurs. Ce rôle est cependant variable suivant les diverses espèces de néoplasies. Si les tumeurs épithéliales s'observent rarement chez l'enfant, les néoplasies d'origine conjonctive ne sont pas rares dans la première enfance, et l'on connaît la règle de Lancereaux : « Chaque fois que vous verrez une tumeur d'apparence maligne chez un enfant ou chez un adolescent, affirmez hardiment qu'il ne s'agit pas d'un épithéliome : c'est là une des lois les mieux établies de la médecine. »

Cette loi n'est pas sans exception. Il est possible d'observer sur des sujets très jeunes des tumeurs épithéliales parfaitement caractérisées. On peut en prendre comme exemple l'épithélioma

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY

pavimenteux lobulé que l'on peut voir apparaître sur les téguments des parties découvertes, mains, visage, chez de jeunes enfants (KAPOSI).

b. *Sexe.* — Les tumeurs sont plus fréquentes chez la femme (WIRCHOW, LEROY D'ÉTIOLLES, SALLE, FABRE).

Résumant dans sa thèse (Lyon 1882) les statistiques de l'époque, M. FABRE trouve une proportion de 75 p. 100 de cancers chez la femme, 25 p. 100 chez l'homme[1].

Dans 80 p. 100 des cas, les cancers de la femme atteignent les organes génitaux.

c. *État social et professions.* — Le cancer et les tumeurs en général sont, toutes proportions gardées, plus fréquents dans la classe pauvre où regne une hygiène défectueuse (REICHE, MEFFE).

Certaines professions favoriseraient l'éclosion du cancer, et pourraient intervenir dans sa localisation (mineurs, ramoneurs). Les cancroïdes de la lèvre s'observent presque exclusivement sur des campagnards (POLLOSSON). Le cancer est fréquent chez les jardiniers et les forestiers (FIESSINGER, BRA).

d. *Races.* — Les races ne sont pas également atteintes par les néoplasmes (BEHLA, DE BOVIS). D'après BEHLA, PRINRVING, le cancer est rare dans l'Afrique centrale. Dans les régions tropicale et intertropicale de l'Amérique le cancer est à peine connu.

Dans les régions centrales à climat tempéré les pays les plus atteints sont par ordre de fréquence : la Suisse, la Bavière, la Hollande, l'Angleterre, l'Autriche, l'Irlande, la Prusse, les États-Unis.

e. *Alimentation.* — Les statistiques donnent des résultats contradictoires sur ce sujet.

On a invoqué comme prédisposant au cancer le régime carné et le régime végétarien, l'alimentation riche en poissons.

Certains auteurs (JABOULAY, in thèse de DUROUX, Lyon 1905) attribuent une grande importance à l'eau dans la genèse des tumeurs malignes.

f. *Conditions individuelles favorisantes.* — On a incriminé

[1] FABRE. De la contagion du cancer. Thèse Lyon, 1892.

l'arthritisme comme constituant un bon terrain pour la germination des néoplasmes.

Les tumeurs s'observent souvent chez des sujets jusque-là très vigoureux, mais toutes les causes d'affaiblissement organique peuvent prédisposer à leur développement (diabète, alcoolisme, syphilis).

Cette dernière affection agit non seulement en atteignant l'état général mais en créant des lésions locales (leucoplasie) sur lesquelles se développent fréquemment des dégénérescences malignes (FOURNIER, LANG, GAUCHER, etc.).

Les inflammations chroniques, les irritations locales créent souvent un point d'appel aux tumeurs (cancers développés sur des organes ectopiés, sur des cicatrices : dégénérescence néoplasique des trajets fistuleux, dégénérescence cancroïdale des otites (POXCET), cancer des fumeurs.

On a signalé (CATTIN, Thèse de Paris 1905, BERTHIER thèse de Lyon 1906), une sorte de développement incomplet, d'hypoplasie des organes chez les cancéreux. Il semble qu'il s'agisse dans nombre de cas d'un état organique antérieur au développement du processus, néoplasique, véritable état d'hypoplasie précancéreuse constituant une prédisposition, un terrain propice à l'évolution des dégénérescences néoplasiques.

g. *Hérédité.* — De nombreux observateurs ont soutenu le rôle de l'hérédité dans la genèse des tumeurs.

On a signalé des cas d'hérédité directe, une mère atteinte de néoplasme donnant naissance à un enfant également atteint d'une tumeur de même nature que celle de la mère (cas de LEBERT, de FRIEDREICH). Ces cas sont considérés comme des exceptions.

L'hérédité indirecte, l'hérédité de terrain, de prédisposition est regardée par nombre d'auteurs comme un facteur de grande importance (BROCA, BAKER, LANCEREAUX, BRUNON, etc.).

Cette notion de l'hérédité indirecte ou de prédisposition a reçu une sorte de confirmation dans les recherches expérimentales récentes. MOREAU a constaté chez la souris cette hérédo-prédisposition : les souris issues de mères cancéreuses contractent le cancer avec une extrême facilité.

Nous pourrions ici parler de la question controversée de la

contagion du cancer, de son *épidémicité* admise par certains auteurs.

L'exposé de ces faits et leur discussion trouveront mieux leur place au moment où nous étudierons la théorie parasitaire des tumeurs.

h. *Causes locales.* — Parmi celles-ci se placent au premier rang le traumatisme, l'inflammation antérieure des organes.

α) *Traumatisme :* Dans la plupart des cas le traumatisme a été insignifiant, ou même on admet qu'au moment où le trauma s'est produit la tumeur existait déjà ; le choc a révélé l'existence de la tumeur passée inaperçue jusqu'alors, il ne l'a pas causée.

Dans d'autres cas la relation entre le traumatisme et le cancer mérite d'être prise en considération. On a admis que le traumatisme agissait en provoquant une plaie sur laquelle évolue le cancer. D'autres auteurs (Ribbert) ont invoqué un bouleversement cellulaire, l'inclusion de cellules dans le derme, etc.

Quoi qu'il en soit, l'influence du traumatisme apparaît comme évidente dans certaines observations (Hulke, Christiani).

M. Fabre (*loc. cit.*) considère que l'accouchement, la lactation agissent peut être comme des traumatismes favorisant sinon créant de toutes pièces, les néoformations épithéliales ou conjonctives. Le cancer est en effet plus fréquent chez les femmes qui ont eu de nombreuses grossesses et qui ont allaité plusieurs enfants.

« Le traumatisme expliquerait encore la localisation des tumeurs en des points tels que les lèvres, la langue, où des chocs, des blessures, des brûlures sont très fréquents, la localisation du cancer au cardia, au pylore, points rétrécis du tube digestif (Fabre).

β) *Inflammations :* Nous en avons déjà dit un mot en parlant de la localisation fréquente du cancer sur de vieux trajets fistuleux, sur des lésions lupiques, syphilitiques.

Certains agents physiques sont susceptibles de provoquer à la longue une irritation des tissus qui favorise l'apparition des tumeurs (suie, coaltar).

3° Réactions générales causées par les tumeurs. — La

grande division clinique en tumeurs *malignes* et *bénignes* est à la base de toute étude des réactions générales causées par les tumeurs.

Les tumeurs bénignes sont pathogènes surtout par leur extension, par la gêne mécanique qu'elles occasionnent et ces effets sont naturellement fort différents suivant le siège.

Les tumeurs malignes au contraire déterminent dans l'organisme des réactions générales extrêmement importantes, analogues à celles des maladies infectieuses générales.

a. *Intoxication.* — Les tumeurs malignes tuent non seulement par leur extension et leur généralisation, mais aussi par leurs produits toxiques. On connaît la cachexie, l'amaigrissement, la teinte jaune paille, la dépression de la circulation et du système nerveux des cancéreux.

Nous avons en 1897 cherché la toxicité pour le lapin du liquide d'une ascite causée par une tumeur maligne du péritoine ; elle ne nous avait pas paru supérieure à celle des ascites par cirrhose qui sont peu toxiques, bien inférieure à celle des ascites tuberculeuses.

Il en est autrement si on s'adresse au suc même des cancers.

M. Roger et Mme Girard-Mangin (1906) ont constaté que la plupart des tumeurs malignes renferment des substances toxiques. Les poisons des tumeurs molles tuent rapidement l'animal ; ils sont plus actifs que ceux des tumeurs plus dures. Tous sont *hypotenseurs*. Quant les animaux ne succombent pas immédiatement, l'intoxication cancéreuse provoque une cachexie qui aboutit presque toujours à la mort ; ces poisons sont multiples, se rapprochent des toxines bactériennes et semblent de nature colloïdale.

b. *Troubles de la nutrition.* — On a surtout cherché les variations de l'urée. L'urée est très diminuée dans le cancer de l'estomac. Nous n'avons pas à insister ici sur l'amaigrissement, l'anorexie, la teinte jaune paille, la cachexie générale des cancéreux et qui sont dus certainement à une intoxication par les poisons émanés des tumeurs.

c. *Réactions hématiques.* — Les globules rouges diminuent de nombre, s'altèrent, présentent des formes naines ou géantes,

et surtout perdent leur hémoglobine ; la valeur globulaire est diminuée. Ceci est un signe important pour différencier le cancer de l'estomac de l'anémie pernicieuse (Lépine, Mouisset) où la valeur globulaire est augmentée.

MM. Mouisset et Tolot ont spécialement étudié cette question de l'état du sang chez les cancéreux.

Les globules blancs augmentent de nombre. (Voir p. 812 la leucocytose dans les cas de tumeurs.)

ARTICLE II

CARACTÈRES HISTOLOGIQUES CLASSIFICATIONS ET PRINCIPAUX TYPES

On ne peut séparer dans l'étude des tumeurs l'histogenèse des néoplasmes et la question de leur pathogénie.

C'est qu'en effet tous les observateurs qui ont étudié les tumeurs ont basé les théories pathogéniques qu'ils ont édifiées sur les données fournies par l'examen microscopique et sur les caractères histologiques des éléments néoplasiques.

Mais avant d'aborder l'exposé des théories principales sur l'origine et la nature des tumeurs, il est utile de donner un court aperçu des caractères anatomo-pathologiques généraux des tissus qui les constituent.

§ 1. — Caractères anatomo-pathologiques généraux des tumeurs

Nous nous bornerons à étudier les faits les plus importants et les mieux connus.

1° Accroissement. — Une tumeur constituée tend à s'accroître. C'est là un caractère constant que lui reconnaissent tous les observateurs. Plusieurs points sont encore à ce sujet entourés d'obscurité.

Le cancer s'accroît-il par transformation progressive du tissu dans lequel il se développe, ou seulement par la simple prolifération des cellules néoplasiques ?

Y a-t-il un seul centre ou plusieurs centres de prolifération néoplasique.

Ribbert, Borrmann, soutiennent la théorie du développement unicentrique ; la genèse d'une tumeur s'opère en un seul point à un moment donné ; l'accroissement ultérieur est exclusivement dû à la prolifération des cellules déjà cancéreuses.

Petersen admet qu'il s'agit le plus souvent d'un accroissement « *appositionnel* », de nouveaux foyers néoplasiques se produisant à la périphérie du néoplasme primitif.

Il est difficile de donner à ce sujet une conclusion ferme. Il semble que les deux modes puissent exister, soit séparément, soit simultanément pour concourir à l'accroissement du néoplasme.

L'accroissement par multiplication des cellules néoplasiques, par extension du foyer primitif paraît surtout devoir être invoqué dans les cas de développement in situ d'une tumeur.

L'accroissement par noyaux erratiques est celui des tumeurs en voie de généralisation.

2 **Généralisation**. — Les tumeurs, surtout les tumeurs malignes, donnent fréquemment lieu au développement à distance de foyers secondaires, souvent appelés « métastatiques », qui peuvent être parfois extrêmement nombreux (carcinose miliaire).

Au niveau de ces foyers secondaires la tumeur conserve le type histologique de la tumeur primitive.

Cette généralisation peut se faire :

1 Par la *voie veineuse :* c'est le cas des cancers du tube digestif si souvent généralisés au foie.

2 Par la *voie lymphatique :* il n'existe pas de lymphatiques préformés au sein des tumeurs épithéliales (Regaud et Barjon) mais, dans les cas où la marche du cancer est rapide, les radicules lymphatiques plongées dans le tissu conjonctif peuvent être envahies.

On a observé des lymphangites cancéreuses (poumons).

L'envahissement des ganglions lymphatiques du territoire correspondant à la tumeur primitive est plus précoce qu'on ne le croit souvent, et les chirurgiens insistent sur la nécessité de l'ablation des ganglions du territoire lymphatique des tumeurs si l'on veut faire des opérations complètes, pour éloigner le plus possible toute cause de récidive.

γ) Par la *voie artérielle*. C'est probablement par cette voie que se dissémine l'infection cancéreuse dans les cas où les foyers métastatiques sont extrêmement nombreux et disséminés dans les tissus (carcinose miliaire aiguë).

Les constatations microscopiques positives ont pu, dans des cas assez nombreux, établir la voie suivie par le néoplasme pour produire des foyers à distance. On a souvent vu les néoproductions pénétrer dans les veines et produire de véritables thromboses cancéreuses.

En résumé, dans toutes les régions où se multiplient des cellules épithéliales, les chances d'infection sont doubles (voie veineuse, voie lymphatique).

Le fait de la généralisation des tumeurs a été invoqué, nous le verrons, en faveur de la théorie parasitaire. Mais la difficulté commence quand il s'agit d'expliquer l'identé des foyers secondaires avec la tumeur primitive. Nous aurons l'occasion de voir quelques-unes des théories émises pour expliquer ce fait.

Si le caractère de généralisation appartient à des tumeurs histologiquement différentes, le mode de généralisation n'est pas identique dans tous les cas.

Il est rare, par exemple, que les sarcomes envahissent les lymphatiques et se généralisent aux ganglions. Ils choisissent plutôt la voie veineuse.

3° Caractères généraux des cellules des tumeurs. — Les cellules des tumeurs présentent un certain nombre de caractères communs.

Elles rappellent plus ou moins imparfaitement les cellules des tissus d'origine. Cette ressemblance n'est pas purement morphologique mais aussi histo-physiologique.

Les sécrétions cellulaires persistent quelquefois très abondantes dans les éléments cellulaires des néoplasmes, et l'on tend à incriminer ces sécrétions modifiées pour expliquer des symptômes observés au cours de l'évolution de certains néoplasmes.

Si les cellules des tumeurs ont des caractères qui les rapprochent des cellules normales d'un tissu, elles en diffèrent toujours par des détails morphologiques et structuraux et surtout par leur mode de groupement.

Jamais ces cellules ne parviennent à donner naissance à un organe parfait; il y a une analogie avec le tissu d'origine, mais non similitude « attendu que l'on trouve toujours quelques différences dans la disposition des vaisseaux et l'arrangement des cellules qui correspondent aux conditions différentes et plus ou moins irrégulières des néo-productions » (TRIPIER).

4° **Multiplication des cellules des tumeurs.** — Les anatomo-pathologistes ont décrit au niveau des tumeurs des phénomènes très actifs de multiplication cellulaire.

Ces divisions se font par division directe ou par karyokinèse.

a. *Division directe.* — La cellule peut se diviser en deux par sectionnement, par étirement du noyau qui entraîne avec lui une certaine quantité de protoplasma.

Parfois les noyaux ne s'entourent pas de protoplasma pour former des cellules distinctes. Ils restent dans la cellule qui devient multinucléé, et forme une sorte de syncytium (pleurésie cancéreuse).

b. *Karyokinèse.* — La karyokinèse est considérée comme étant le mode le plus fréquent de la division cellulaire dans les tumeurs et l'on a voulu chercher dans des anomalies de ce processus la cause des tumeurs (FABRE-DOUMERGUE).

Ces karyokinèses sont souvent très anormales : karyokinèses multipolaires, karyokinèses multiples n'aboutissant pas à l'individualisation de cellules distinctes, etc. (BORREL).

Ces karyokinèses anormales peuvent donner naissance particulièrement dans les cas de multiplication cellulaire endogène à des figurations qui ont pu être prises pour des parasites.

5° Phénomènes sécrétoires dans les cellules des tumeurs. — L'activité des cellules des tumeurs n'est pas seulement provoquée par leur intense multiplication, mais aussi par les phénomènes sécrétoires que l'on peut facilement constater dans les cellules des tumeurs à évolution particulièrement rapide.

a. *Glycogenese des tumeurs.* — M. Brault a spécialement étudié la glycogenèse des tumeurs. Comme toutes les cellules en voie d'hypernutrition et de multiplication, les cellules des tumeurs présentent une production parfois considérable de glycogène.

« L'abondance du glycogène est intimement liée à la puissance d'expansion des tumeurs et à la rapidité de leur développement »

Les tumeurs volumineuses ayant évolué en quelques mois peuvent contenir dans leur masse une quantité énorme de glycogène.

M. Lépine et M. Jaboulay ont insisté sur les mêmes faits.

« Le glycogène contenu dans les tumeurs malignes existe à l'état constant, et peut être évalué, en moyenne, à la centième partie de la masse enlevée » (Jaboulay).

Une solution de quinine dans laquelle a macéré un fragment de cancer présente, si on vient à la traiter par de l'eau de chlore et quelques gouttes d'ammoniaque une réaction très caractéristique. Il se produit un précipité blanc, persistant malgré l'ébullition, ainsi que cela se produit quand on ajoute du sucre à une solution de quinine (Jaboulay).

On comprend d'ailleurs facilement dans la conception de M. Jaboulay l'existence du glycogène dans les tumeurs cancéreuses. Les parasites des tumeurs, les myxosporidies contiennent en abondance le glycogène au sein de leurs masses sarcodiques.

b. *Poisons cancéreux.* — Le glycogène n'est pas le seul produit qu'élaborent les cellules des tumeurs.

Elles élaborent des substances toxiques encore fort mal connues (voir p. 447) et qui sont d'autant plus abondantes dans une tumeur que cette tumeur est plus riche en éléments cellulaires (Roger, Mme Girard-Mangin).

6° Évolution des cellules des tumeurs. — L'exubérance des productions cellulaires a souvent pour corollaire, dans les tumeurs, la fréquence des dégénérescences cellulaires (dégénérescences granulo-graisseuse, colloïde, muqueuse, etc.).

Nous étudierons plus loin, avec quelque détail, chacune de ces dégénérescences.

La dégénérescence granulo-graisseuse, la nécrose suivie de l'élimination des productions néoplasiques est un fait sur la fréquence duquel M. Tripier attire l'attention.

Au niveau de l'estomac par exemple les néoformations cancéreuses peuvent, sous l'influence d'une irrigation insuffisante, subir une nécrose totale et être éliminées. La muqueuse sous-jacente déprimée, cicatricielle, fibroïde, semble avoir été le siège d'un ulcère chronique et la nature véritable du processus peut passer inaperçue.

§ 2. — Classification des tumeurs

Les tumeurs ne peuvent être classées suivant leur étiologie; on ne peut actuellement les distinguer les unes des autres que par leurs caractères histologiques et par leur évolution.

Encore faut-il remarquer avec Brault que les données de l'histologie ne renseignent pas toujours avec certitude sur l'évolution des tumeurs.

« Les notions de bénignité et de malignité des tumeurs sont fournies par la clinique seule.

« L'agencement histologique d'un néoplasme donné constitue une indication très importante, mais insuffisante au sujet de son évolution, puisque dans les différentes classes de tumeurs on trouve des variétés qui font exception et dont la marche paraît en désaccord avec leur structure intime. »

Pour se convaincre de la valeur très relative du critérium morphologique, « on devra remarquer qu'il n'existe souvent aucune différence de structure entre un épithélioma au repos et un épithélioma envahissant. Les tissus les plus fixes ne font pas exception : à côté des chondromes simples il existe des chondromes dont l'évolution est tout de suite inquiétante, bien que

leur structure ne permette pas de les distinguer des chondromes ordinaires ». (BRAULT.)

C'est par l'étude d'autres caractères, d'autres réactions biologiques cellulaires qu'il est possible, d'après BRAULT, de connaître le degré de malignité d'une tumeur (abondance des karyokinèses, glycogenèse).

On a voulu classer les tumeurs en les rapportant aux trois feuillets du blastoderme et l'on a distingué :

1° Des tumeurs d'origine ectodermique.
2° — d'origine mésodermique.
3° — d'origine endodermique.

Mais, ainsi qu'on l'a fait très justement remarquer, un de ces feuillets du blastoderme donne naissance par sa différenciation ultérieure à des tissus fort dissemblables. Les tumeurs qui naissent aux dépens de ces tissus peuvent ne présenter aucun caractère commun.

Ces notions préliminaires montrent combien il est difficile de donner une classification rigoureuse et précise des tumeurs.

Nous donnerons les plus importantes classifications.

Pour M. TRIPIER, « les tumeurs doivent être classées d'après le tissu où chacune a pris naissance en partant de celles qui ont le plus d'analogie avec leur tissu d'origine jusqu'à celles qui s'en éloignent le plus et auxquelles correspondent en général d'abord des tumeurs bénignes puis des tumeurs malignes à des degrés de plus en plus prononcés. »

M. TRIPIER distingue sept grandes classes de tumeurs :

1° Tumeurs de tous les *tissus épithéliaux*.
2° Tumeurs du *tissu adénoïde*.
3° — *tissu fibreux*.
4° — *tissu cellulo-adipeux*.
5° — *tissu osseux*.
6° — *tissu musculaire*.
7° — *tissu nerveux*.

Dans chaque groupe on établira « des subdivisions comprenant les tumeurs qui ressemblent le plus au tissu normal, et qui sont ordinairement bénignes, puis celles dont les caractères

s'en éloignent de plus en plus et dont la malignité est en général de plus en plus prononcée » (TRIPIER).

BRAULT, dans le Manuel d'histologie pathologique de CORNIL et RANVIER, donne la classification suivante :

A. Tumeurs formées uniquement de *cellules connectives ou endothéliales*	*sarcomes.* *endothéliomes.*
B. Tumeurs formées par des *tissus définis* (*histioïdes*).	
1° Par du tissu *muqueux*	*myxomes.*
2° — *fibreux*	*fibromes.*
3° — *graisseux*	*lipomes.*
4° — *cartilagineux*	*chondromes.*
5° — *osseux*	*ostéomes.*
6° — *musculaire*	*myomes.*
7° — *nerveux*	*névromes.*
8° — *lymphatique*	*lymphadénomes.*
9° — *vasculaire sanguin*	*angiomes.*
10° — *vasculaire lymphatique* . .	*lymphangiomes.*
C. Tumeurs formées uniquement par des *cellules épithéliales*	*épithéliomes.*
D. *Tumeurs composées :*	
1° Tumeurs à deux tissus (*connectives et épithéliales*.	*papillomes.* *polypes glandulaires.* *adénomes.* *kystes.*
2° Tumeurs complexes à *tissus multiples.*	
3° *Tératomes.*	

Suivant la remarque de BRAULT la classification clinique peut se suivre assez exactement la classification histologique. Les tumeurs formées uniquement d'une seule espèce de cellules, sarcomes, épithéliomes, ont en général une marche plus rapide. Les tumeurs histioïdes, au contraire, ont une évolution plus lente. Il y a cependant des exceptions à la règle : certains fibromes sont malins (fibromes naso-pharyngiens par exemple).

Nous adopterons cette classification, en faisant cependant remarquer que l'on pourrait faire des tératomes une classe à part, distincte des tumeurs. M. TRIPIER fait remarquer qu'il s'agit de malformations « différant des tumeurs non seulement par leur origine, mais encore par leur constitution ; car il s'agit de pro-

ductions anatomiquement caractérisées par des tissus normaux seulement plus ou moins anormalement disposés, qui peuvent certainement continuer à se développer mais à la façon des tissus normaux. Elles n'envahissent pas les parties voisines, ni les voies lymphatiques ou sanguines et ne donnent jamais lieu à des productions métastatiques. Bien plus, ces malformations peuvent être l'origine de tumeurs diverses, ce qui n'arrive jamais pour les tumeurs proprement dites ».

§ 3. — Principaux types de tumeurs

Nous étudierons les classes établies par la classification de Brault en indiquant seulement les points essentiels de chaque catégorie de tumeurs.

A) — Tumeurs connectives ou endothéliales

Les tumeurs formées par des cellules connectives ou endothéliales sont les *sarcomes* et les *endothéliomes*.

1° Sarcomes. — a. *Définition.* — Sous ce nom on désigne toutes les néoplasies des tissus conjonctivo-vasculaires de structure atypique. « Il faut actuellement réserver la désignation de sarcomes à la série des néoplasmes développés aux dépens des formes les plus simples des tissus conjonctifs et vasculo-conjonctifs » (Brault).

b. *Caractères anatomo-pathologiques généraux.* — Dans les modifications pathologiques qui atteignent les éléments conjonctifs, on devra considérer non seulement les lésions des cellules (cellule conjonctive proprement dite, osseuse, cartilagineuse), mais aussi les lésions des édifications inter-cellulaires (fibres conjonctives et élastiques, os, cartilages, etc.).

α) *Cellules :* Elles peuvent dans les sarcomes conserver un type et une évolution qui diffèrent peu de l'état normal (chondro-sarcomes, ostéo-sarcomes). Plus souvent la cellule conjonctive néoplasique présente des déviations évolutives très accusées, la cellule devient très atypique.

3) *Substance interstitielle :* On la voit souvent faire défaut dans les sarcomes à évolution rapide. La tumeur est formée dans ces cas de cellules néoplasiques et de vaisseaux ; le stroma n'existe pas ou du moins est très réduit.

4) *Vaisseaux :* « Les sarcomes édifient des vaisseaux destinés

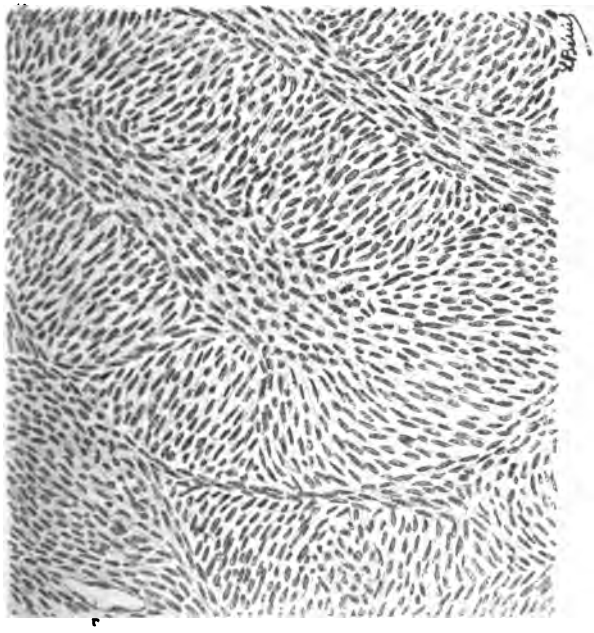


Fig. 71.

Tumeur maligne du tissu fibreux (sarcome fuso-cellulaire (Tripier).
Cellules fusiformes disposées en rosaces. — r. vaisseau avec cellules endothéliales semblables à celles qui constituent la tumeur.

à leur nutrition, conservent toujours avec eux les connexions les plus intimes. Aussi pourrait-on définir les sarcomes : des tumeurs formées par l'agglomération de cellules connectives toujours régulièrement ordonnées par rapport aux axes vasculaires qui

les traversent. » (BRAULT.) Ces rapports intimes des cellules avec les vaisseaux sont un des points les plus importants de la structure des sarcomes. Ces rapports sont si étroits qu'on a pu soutenir l'opinion que les cellules sarcomateuses proviennent de l'endothélium des vaisseaux. Dans cette conception les sarcomes doivent être assimilés aux endothéliomes.

c. *Mode d'accroissement.* — On a signalé dans les sarcomes une prolifération parfois très considérable des cellules néoplasiques ; elle se fait surtout par le procédé de la karyokinèse (STREUBE, MULLER).

HAUSMANN a montré le caractère atypique de ces karyokinèses.

Les sarcomes envahissent de proche en proche les tissus qu'ils paraissent refouler devant eux. Ils peuvent envahir les voies vasculaires et se généraliser. C'est particulièrement par la voie veineuse que se fait la généralisation.

d. *Variétés du sarcome.* — Nous distinguerons suivant la classification de BRAULT qui est plutôt une énumération des principaux types de tumeurs sarcomateuses qu'une classification vraie.

1° Des sarcomes à cellules rondes.
2° — petites cellules fusiformes.
3° — grandes cellules fusiformes.
5° — où les cellules géantes (myéloplaxes) prédominent.
6° Des sarcomes ostéoïdes (ostéosarcomes).
7° — médullaires (myéloïdes) ;
8° — névrogliques ;
9° — angiolithiques ;
10° — mélaniques ;
11° — angioplastiques.

« Enfin les sarcomes peuvent être associés à d'autres groupements cellulaires appartenant aux tissus connectifs ou à des tissus d'un genre tout différent, comme les épithéliomas ».

12° Sarcomes à tissus multiples.

Les sarcomes angiolithiques qui siègent au niveau des méninges sont caractérisés par l'infiltration calcaire de leurs cellules.

Dans les sarcomes mélaniques on constate l'infiltration des

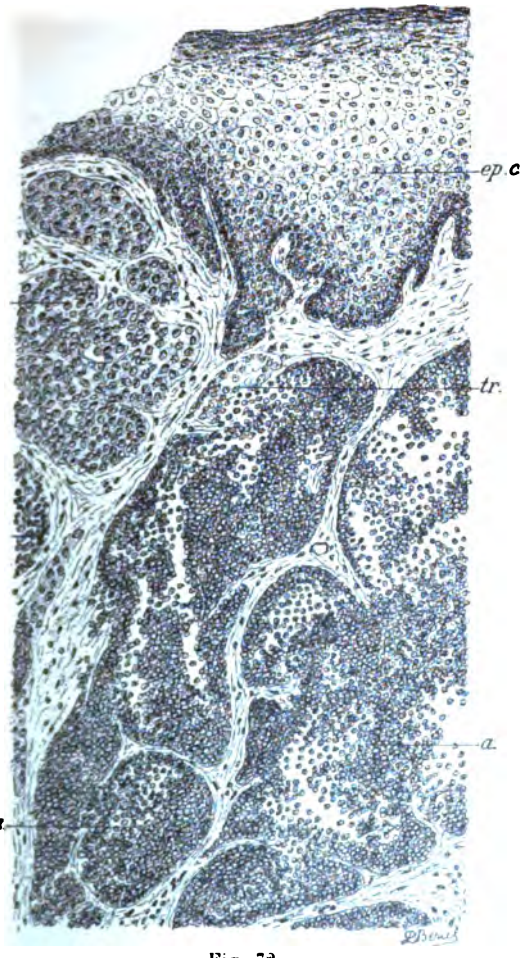


Fig. 72.

Épithéliome mélanique de la peau à forme sarcomateuse alvéolaire (Tripier).

ep. Épithélium cutané. — *a*, amas cellulaires néoformés contenus dans les cavités alvéolaires. — *tr*, points de transition entre les amas épithéliaux bien manifestes et les jeunes cellules confluentes.

cellules néoplasiques par un pigment, le pigment mélanique, analogue à celui que l'on trouve dans la choroïde.

Les sarcomes angio-plastiques sont caractérisés par le développement de réseaux vaso-formatifs et de globules sanguins.

Nous ne pouvons entrer dans le détail de la description de ces divers types de sarcomes que l'on trouvera exposés dans les divers traités d'anatomie pathologique.

e. *Evolution des sarcomes.* — Elle est variable suivant les types histologiques que peuvent revêtir les tumeurs. Il en est des formes très infectantes, très proliférative à pronostic très grave. Ce sont généralement les formes dans lesquelles on constate une hyperproduction cellulaire considérable et un développement presque nul du stroma (sarcomes fuso-cellulaires, globo-cellulaires).

Certaines tumeurs sarcomateuses à myéloplaxes, les épulis, ont un pronostic beaucoup moins sévère.

Il faut enfin rappeler la marche progressive et le pronostic extrêmement grave des sarcomes mélaniques, gravité qu'ont signalée tous les auteurs qui ont étudié cette variété de tumeurs malignes.

C'est dans les formes malignes des sarcomes que l'on rencontre dans les cellules du glycogène en quantité plus ou moins abondante.

Telles sont schématiquement indiquées les notions adoptées par la majorité des anatomo-pathologistes au sujet des sarcomes. Les néoplasies d'origine conjonctive sont tres variées. Cette variété s'explique par les flexions morphologiques diverses des tissus de substance conjonctive, chaque cellule conjonctive différenciée pouvant donner naissance à une série de tumeurs de gravité essentiellement variable.

Cette opinion classique n'est pas admise par tous les anatomo-pathologistes.

M. Tripier enseigne « que les tissus des sarcomes, des épithéliomes et des carcinomes doivent être considérés comme étant de même nature ». L'évolution des cellules est seulement, dans un même tissu, plus ou moins anormale avec des dispositions variées d'importance secondaire. « En général, les sarcomes

offrent une prédominance dans la production des éléments cellulaires qui ont plutôt le caractère atypique. »

Nous citons plus loin (voir histogenèse), les travaux d'Ehrlich et d'Apolan qui ont pu constater la transformation de l'épithéliome en sarcome.

On voit donc qu'il existe sur ce point très important de la spécificité des tumeurs sarcomateuses deux opinions bien distinctes.

Pour la plupart des anatomo-pathologistes, les sarcomes sont de par leurs caractères histologiques, leur évolution, leur point de départ, bien distincts des épithéliomes. M. Tripier, nous l'avons vu, combat cette dualité. Il est partisan de l'unicité des tumeurs que les observations récentes d'Ehrlich et Apolant, de Roger et de Mme Girard Mangin semblent établir par des preuves précises et indiscutables.

2° **Endothéliomes**. — On réunit sous ce nom d'endothéliomes des tumeurs formées par la prolifération des cellules de revêtement des séreuses, ou des cellules endothéliales des capillaires sanguins.

Nous avons vu que certains auteurs ont voulu faire des sarcomes, des tumeurs dues à la prolifération des cellules endothéliales. Monod et Arthaud ont avancé « que le sarcome est une forme aggravée de l'endothéliome, une sorte d'endothéliome atypique. »

Il s'agit là de questions anatomo-pathologiques très controversées que nous n'avons pas à engager ici.

B. — Tumeurs formées par des tissus définis (tumeurs histioïdes)

Ce sont les myxomes, fibromes, chondromes, ostéomes, lipomes, myomes, névromes, lymphadénomes, angiomes et lymphangiomes.

1° **Myxomes**. — Ce sont des tumeurs formées d'un tissu conjonctif tel qu'on le rencontre au stade de son évolution que

l'on désigne sous le nom de stade muqueux. Le type de ce tissu conjonctif muqueux est représenté par le tissu conjonctif du cordon ombilical.

Dans les formes typiques, myxomes purs, la tumeur est con-

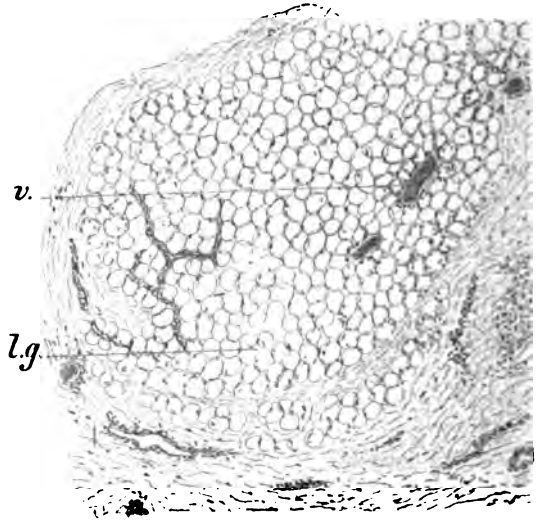


Fig. 73.
Lipome (TRIPIER).
lg, lobules graisseux. — *v*, vaisseaux.

tituée par des cellules arrondies ou stellaires baignant au sein d'une substance muqueuse.

Dans d'autres formes on voit apparaître dans le stroma des fibres élastiques, des fibrilles conjonctives, des lobules adipeux.

Certains myxomes auraient une origine inflammatoire (myxome des fosses nasales, du conduit auditif) ; d'autres ne paraissent liés à aucune inflammation et rentrent dans le groupe des tumeurs se rapprochant des sarcomes par de nombreux types de transition.

2° Fibromes. — « La définition des fibromes nous est donnée par celle du tissu fibreux formé comme on le sait par des faisceaux de tissus conjonctifs séparés par des cellules connectives aplaties, ramifiées et anastomosées les unes avec les autres » (Brault).

Nous ferons à propos des fibromes une remarque analogue à celle que nous avons faite à propos des myxomes. Un bon nombre de tumeurs étiquetées « fibrome » sont en réalité d'origine inflammatoire, des néo-productions conjonctives à tendance fibreuse, ce ne sont pas des tumeurs vraies.

3° Lipomes. — Les lipomes sont des tumeurs circonscrites présentant une structure pathologique semblable à celle du tissu adipeux normal (fig. 73).

Les lipomes comme le fait remarquer Brault, jouissent d'une vitalité indépendante. C'est ainsi « qu'un individu porteur d'un lipome peut maigrir sans voir sa tumeur diminuer de volume, tandis qu'il n'en est pas de même pour les autres productions du tissu adipeux » (Brault).

Ce sont des tumeurs bénignes ne se généralisant jamais.

On a signalé récemment des relations entre la lipomatose et l'infection tuberculeuse (Poncet).

4° Chondromes. — Ce sont des tumeurs constituées par l'hyperplasie du tissu cartilagineux. Ce tissu cartilagineux peut être du cartilage hyalin, du cartilage réticulé, du fibro-cartilage ou du cartilage élastique. La forme même des cellules est variable suivant les cas ; elles peuvent être ramifiées comme dans les cartilages des mollusques.

Ce sont généralement des tumeurs bénignes. Cependant certaines d'entre elles se rapprochent du sarcome et ont un caractère malin (Michaloff).

5° Ostéomes. — « Les ostéomes sont constitués par les éléments de l'os normal, mais avec des dispositions irrégulières et variables sur les diverses néoproductions et jusque sur la même préparation. On a décrit des ostéomes éburnés compacts et spongieux suivant que prédominent des lamelles osseuses irré-

gulières et plus ou moins denses avec de petites cavités médullaires ou bien des cavités aggrandies remplies d'éléments cellulaires avec de minces lamelles » (TRIPIER).

La plupart de ces néo-productions osseuses reconnaissent une origine inflammatoire.

6° **Myomes**. — On désigne sous le nom de myomes des tumeurs constituées par du tissu musculaire. On a décrit des tumeurs constituées par des fibres musculaires striées (rhabdomyomes), et des tumeurs formées de fibres musculaires lisses (léiomyomes, myomes à fibres lisses).

a. *Rabdomyomes*. — Leur existence est encore très discutée. M. TRIPIER admet que certaines tumeurs primitives des muscles peuvent être rapportées à l'hyperplasie des éléments des fibres striées.

b. *Leïomyomes*. — Certains auteurs ont décrit dans ces tumeurs un stroma fibreux plus ou moins développé et les ont désignées sous le nom de fibro-myomes, dénomination qui pour M. TRIPIER, doit être rejetée « puisqu'il s'agit de reproduction non de tissu fibreux mais de tissu musculaire. »

Ces tumeurs sont fréquentes au niveau de l'utérus (fig. 74) mais on peut les trouver en différentes régions du corps, dans la prostate, les parois vésicales, le tube digestif, etc.

Ces tumeurs se montrent le plus souvent constituées par des fibres musculaires lisses « dont la structure n'est jamais tout à fait semblable à celle du tissu normal ». On peut observer tous les intermédiaires entre des fibres lisses presque identiques aux fibres lisses normales, et des fibres lisses très atypiques.

Fréquemment ces fibres lisses s'intriquent, forment des tourbillons à entrelacements plus ou moins irréguliers.

Les vaisseaux sont plus ou moins développés suivant la rapidité de développement de la tumeur.

Le plus souvent les myomes à fibres lisses sont des tumeurs bénignes On a signalé, cependant des cas à évolution maligne (cancer musculaire lisse) PAVIOT et BERARD, MOLLARD et GOUGLOUD, CONDAMIN, etc. Ces cas sont différemment interprétés suivant les auteurs.

Pour les uns l'évolution maligne s'explique par la transformation sarcomateuse du myome.

Pour d'autres (Bérard et Paviot) il s'agit bien d'un véritable

Fig. 74.
Myome utérin (dissociation à l'état frais) (Tripier).
mc, masses cellulaires. — *cm*, cellules musculaires.

cancer musculaire lisse; les cellules de la tumeur ne sont autre chose que des cellules musculaires lisses mais atypiques.

7° **Névromes**. — On désigne sous ce nom les tumeurs du tissu nerveux.

Foerster a distingué ces tumeurs en : névromes médullaires ou ganglionnaires et en névromes fasciculés.

Nous n'entrerons pas ici dans des discussions anatomo-pathologiques relatives à l'histogenèse des névromes.

Nous dirons seulement que pour M. Tripier le névrome des moignons d'amputation n'est pas en réalité un névrome. « C'est

un simple tissu cicatriciel avec production abondante d'éléments cellulaires constituant un tissu de sclérose entre les faisceaux musculaires et nerveux » (TRIPIER).

9° Lymphadénomes, lymphadénies. — On désigne sous ce nom des formations caractérisées par la production de tissu réticulé analogue à celui que l'on rencontre dans les ganglions lymphatiques, la rate.

La plus grande confusion règne encore dans les descriptions, la classification, l'histogenèse de ces tumeurs. Il est certain que dans nombre de cas les lymphadénomes reconnaissent pour cause une inflammation chronique.

L'hyperplasie du tissu réticulé peut donner : le lymphadénome chirurgical ; l'adénie de Trousseau; la lymphadénie avec ou sans leucocythémie.

Le lymphadénome chirurgical est formé par des tumeurs lymphoïdes, généralement localisées ou du moins prédominantes dans une région, et à marche progressive souvent rapide : lymphadénome du cou par exemple.

L'adénie de Trousseau et la lymphadénie sont caractérisées par l'hyperplasie des organes lymphoïdes, ganglions dans la forme de Trousseau ; ganglions, rate, foie, etc., séparément ou ensemble, dans la lymphadénie.

Dans la lymphadénie il y a ou non de la leucocythémie ou leucémie, c'est-à-dire de l'augmentation et des formes anormales des globules blancs du sang (modifications quantitatives et qualitatives ; leucocythémies myéloïdes ou lymphoïdes d'Ehrlich, selon que l'augmentation porte sur les leucocytes myéloïdes granuleux, ou sur les mononucléaires non granuleux, issus de la rate et des ganglions). Il y a donc des lymphadénies leucémiques et d'autres aleucémiques ; le lymphadénome chirurgical est aleucémique. Mais il n'y a pas de leucémie dans l'adénie. M. BARD pense que la leucocythémie est un cancer du sang, tandis que l'adénie serait d'origine infectieuse (arguments théoriques, cliniques et anatomo-pathologiques dans la thèse de GUILLERMET, Lyon, 1892).

Plusieurs auteurs ont marché dans cette dernière voie et

montré que le lymphadénome et la lymphadénie sont souvent le résultat d'une inflammation chronique. SABRAZÈS, en 1892 isole un type d'adénie tuberculeuse ganglionnaire. M. DELBET dans son article « lymphadénie » du nouveau traité de chirurgie (LE DENTU, DELBET) appuie la théorie infectieuse sur des arguments rationnels (marche de l'affection, poussées fébriles, leucocytose) et bactériologiques expérimentaux (inoculation à l'animal). On a rencontré dans la lymphadénie des staphylocoques (ROUX et LANNOIS), des streptocoques (TRAVERSA), des pneumocoques (MEYER et TRAMBUSTI), des agents indéterminés (MANFREDI, DELBET). De sorte qu'on a tendance à enlever au cadre « tumeur lymphadénique, lymphadénome » tous ces cas pour les étiqueter : « adénie infectieuse causée par tel ou tel microbe ».

Nous avons montré que le bacille de Koch peut, par une adaptation spéciale au tissu lymphoïde, créer des lymphadénies tuberculeuses. SABRAZÈS et DUCLION avaient isolé le type d'adénie tuberculeuse ganglionnaire. MM. RENDU, WIDAL ont publié les premiers cas de splénomégalie tuberculeuse. Nous avons avec TIXIER et BONNET isolé celui de la lymphadénie tuberculeuse ganglionnaire et viscérale (Journal de physiologie et pathologie, n° 4, 1899).

Dans ces cas, les tumeurs ganglionnaires ne sont pas caséeuses, ni fibreuses, mais formées par du tissu réticulé hyperplasié exactement analogue à celui des lymphadénomes les plus classiques, mais avec des follicules tuberculeux et des bacilles de Koch. La rate, volumineuse, présente les mêmes lésions, et, au point de vue macroscopique, montre de grosses masses blanc jaunâtre, assez dures, marronnées, ressemblant à du tissu sarcomateux.

Ces notions sont des plus importantes car elles montrent, à propos d'un type de tumeur, qu'il faut, ou bien admettre leur origine infectieuse souvent par des microbes hautement spécifiques tels que le bacille de Koch, ou bien faire dans cette catégorie de tumeurs un départ entre les lésions inflammatoires (types précédents) et les véritables tumeurs du tissu lymphoïde.

Dans d'autres cas, l'hyperplasie des ganglions s'associe à celle de la rate et du foie, à des modifications sanguines profondes caractéristiques de la leucémie (*lymphadénies leucémiques*).

Nous avons établi la classification suivante :

LYMPHADÉNIE ALEUCÉMIQUE

	Non tuberculeuse. (Microbes divers).	*Tuberculeuse.*
GANGLIONS . . .	Adénie de Trousseau. . . . . Lymphadénome . .	Adénie ganglionnaire de Sabrazès.
	Non tuberculeuse. (Microbes divers).	*Tuberculeuse.*
RATE.	Lymphadénie splénique	Splénomégalie tuberculeuse (RENDU, WIDAL).
GANGLIONS ET VISCÈRES.	Lymphadénie généralisée.	Lymphadénie généralisée ganglionnaire et viscérale (de P. COURMONT TIXIER et L. BONNET).

10° Angiomes. — Ce sont des tumeurs caractérisées par une hyperplasie du tissu vasculaire sanguin.

BRAULT distingue : 1° Des angiomes simples, dans lesquels les vaisseaux de nouvelle formation qui constituent la tumeur sont semblables aux vaisseaux normaux, aux artères, aux veines, aux capillaires ; 2° Les angiomes caverneux dans lesquels le sang circule dans un système lacunaire analogue au système caverneux des organes érectiles.

M. TRIPIER ne considère pas les angiomes comme des tumeurs : il n'y a pas de tumeurs des vaisseaux. « Les vaisseaux ne doivent pas être considérés comme indépendants des tissus où ils se trouvent car ils sont en connexion intime avec les éléments de chaque tissu ».

11° Lymphangiomes. — On désigne sous ce nom des tumeurs constituées par des vaisseaux lymphatiques *néo-formés*.

Mais rien ne démontre (BRAULT), qu'il ne s'agisse pas de simples dilatations de vaisseaux préexistants.

Pour QUÉNU, les lymphangiomes ne sont pas des tumeurs, mais des malformations du système lymphatique.

C) — TUMEURS ÉPITHÉLIALES, ÉPITHÉLIOMES

On désigne, sous le terme général d'*épithéliomes*, des tumeurs malignes, infectantes, développées au niveau des organes épithéliaux et sous celui de *carcinome* certains épithéliomes atypiques.

1° **Classification.** — On peut classer les néoplasies épithéliales suivant la classification même des tissus épithéliaux.

On distinguera dans ce cas :

1° Des tumeurs des épithéliums de revêtement ; cet épithélium de revêtement est :

a) De type pavimenteux stratifié (peau, muqueuse buccale) ;

b) De type cylindrique.

2° Les épithéliomes glandulaires, comprenant un très grand nombre d'espèces, suivant la variété du type histologique des glandes et des parenchymes viscéraux.

On peut encore classer les épithéliomes, suivant leur ressemblance plus ou moins éloignée avec les cellules épithéliales normales en :

1° Épithéliomes typiques (fig. 75) ;
2° — métatypiques ;
3° — atypiques.

C'est dans la classe des épithéliomes atypiques que nous rangerons le *carcinome* dont nous dirons quelques mots plus loin.

Nous n'entrerons pas dans la description des types histologiques que peut affecter l'épithéliome, suivant son siège et le tissu au niveau duquel il a pris naissance.

Disons simplement qu'au niveau d'un organe donné (le rein par exemple ou la peau) peuvent naître des tumeurs dont le type histologique est différent.

C'est ainsi qu'au niveau de la peau par exemple on peut observer :

α) Des masses épithéliales irrégulières, s'enfonçant dans le derme, formant des lobules plus ou moins irréguliers au niveau desquels les cellules subissent de la périphérie au centre du lobule une évolution analogue à celle de l'épithélium cutané : le centre du lobule est par suite formé de cellules kératinisées

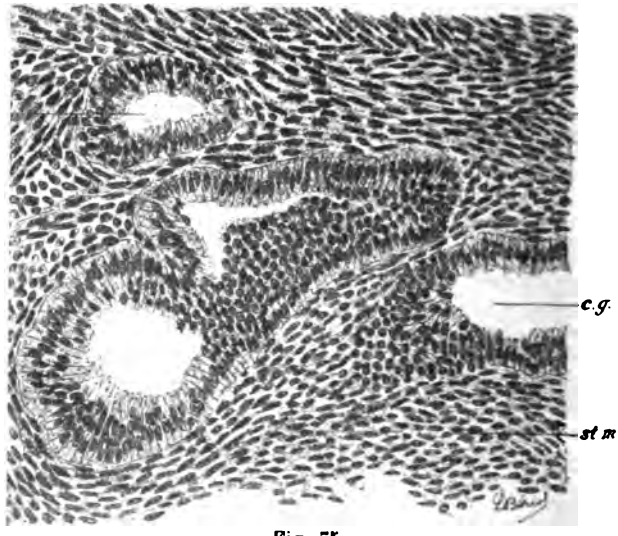


Fig. 75.
Epithéliome typique de la muqueuse utérine.
cg, cavités glandulaires néoformées tapissées par un épithélium à cellules cylindriques hautes. — *stm*, stroma musculaire à fibres lisses de nouvelle formation

tassées les unes contre les autres, imbriquées en bulbe d'oignon. C'est l'épithéliome pavimenteux lobulé de la peau (fig. 78).

β) Dans une autre forme, le derme est parcouru par des boyaux cellulaires pleins. Les cellules petites, tassées les unes contre les autres, ne montrent pas d'évolution épidermique.

On a même décrit au niveau de la peau d'autres types de tumeurs épithéliales.

2° Stroma des tumeurs épithéliales. — Nous avons vu

que pour un même tissu la prolifération des cellules épithéliales peut être plus ou moins accusée, que les cellules ont un caractère

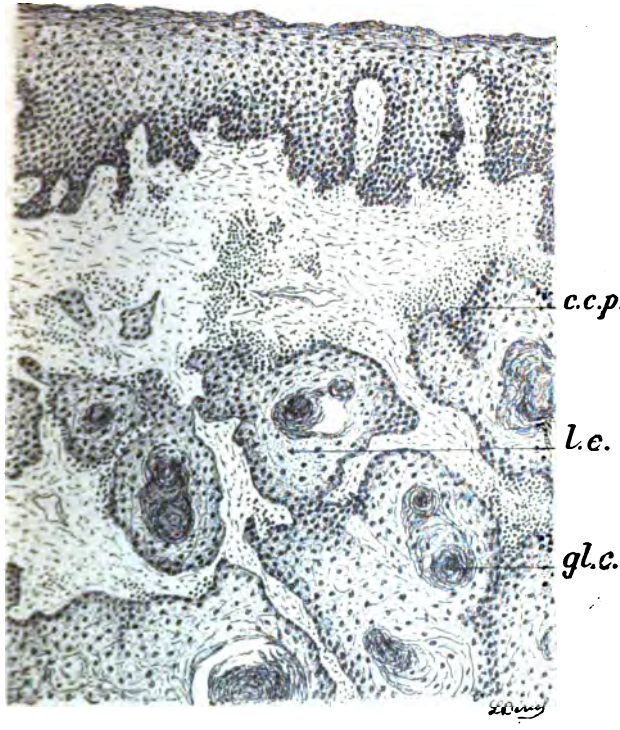


Fig. 76.
Epithéliome lobulé de la peau.

l.e. lobules épithéliaux présentant à leur partie centrale des globes cornés, *glc.* au milieu du derme très vascularisé et en état d'hyperplasie cellulaire. — *ccp*, cellules conjonctives pré-épithéliales particulièrement abondantes autour des globes épithéliaux comme près de la couche épithéliale superficielle.

plus ou moins atypique ; le stroma n'est pas moins variable dans les tumeurs épithéliales.

Tantôt le stroma est lâche, fibrillaire, infiltré de nom-

breux éléments cellulaires (lymphocytes, leucocytes polynucléaires, mastzellen, plasmazellen, cellules éosinophiles, etc.) ; tantôt le stroma est compact, fibreux, pauvre en éléments cellulaires.

Les vaisseaux qui circulent dans le stroma sont d'autant plus volumineux que le développement du néoplasme est plus rapide.

La forme même et la structure du stroma doivent être prises en considération pour caractériser une tumeur épithéliale. Si le tissu conjonctif est très développé, s'il prend les caractères d'un tissu conjonctif fibreux, dense, la tumeur prend le nom de squirrhe. Dans les cas où le stroma est lâche, les cellules épithéliales néoplasiques abondantes, on donne à ces tumeurs le nom de tumeurs encéphaloïdes.

Le stroma est formé aux dépens du tissu conjonctif même de l'organe au niveau duquel se développe le néoplasme. Les tumeurs épithéliales n'ont pas de stroma qui leur soit propre. Elles empruntent leur stroma comme d'ailleurs leurs vaisseaux au tissu conjonctif de la muqueuse de la glande ou du viscère atteint.

Cette opinion est soutenue par Brault. Cependant nombre d'anatomo-pathologistes admettent une hyperplasie du tissu conjonctif corrélative des néo-productions épithéliales. « Il existe entre l'épithélium glandulaire et la charpente connective une solidarité anatomique telle que la prolifération de l'un d'eux non seulement entraine dans quelque mesure la prolifération de l'autre, mais encore la dirige et la commande de telle sorte que l'édification en ait lieu d'une manière donnée » (Bard).

3° Lymphatiques des tumeurs épithéliales. — Pour certains auteurs (Schroeder, Van der Kolk, Kraux, etc.), les tumeurs épithéliales contiennent des lymphatiques néo-formés. MM. Barjon et Regaud n'ont jamais constaté cette néo-formation et admettent même que les vaisseaux lymphatiques préexistants disparaissent, au fur et à mesure des progrès de la tumeur, par résorption graduelle.

4° Evolution. — L'*évolution* des tumeurs épithéliales est

généralement progressive. Il faut cependant noter le fait qu'elles peuvent présenter des phénomènes de dégénérescence (graisseuse, colloïde muqueuse, calcaire).

Enfin les néo-formations épithéliales peuvent subir une nécrose

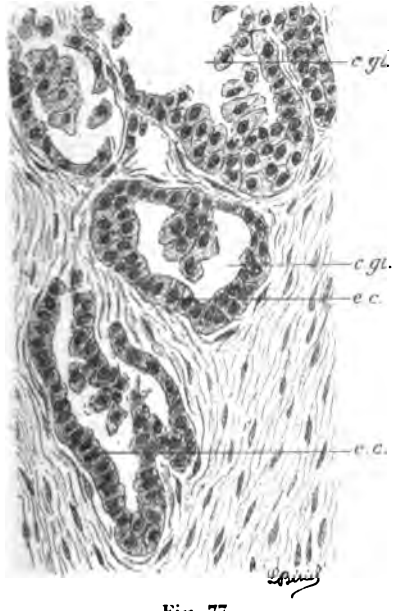


Fig. 77.
Cancer colloïde du sein (Tripier).
cgl, cavités glandulaires tapissées par un épithélium à cellules cubiques.
ec, dont quelques-unes ont un protoplasma colloïde.

parfois totale, si des oblitérations artérielles viennent à se produire dans le territoire de la tumeur. M. Tripier a particulièrement insisté sur ces faits.

5° **Pronostic**. — Le pronostic est celui des tumeurs malignes, mais très variable suivant les cas ; il dépend du type histologique de la tumeur considérée, du caractère plus ou moins aty-

pique des cellules néoplasiques, de l'état du stroma. Les tumeurs à stroma dur, scléreux, fibreux, les squirrhes ont une évolution lente torpide. « Ce sont des cancers ayant une tendance à la guérison » (BRAULT).

6° Carcinome. — Il est important de définir ce que l'on doit entendre sous le nom de carcinome. Le terme revient à chaque

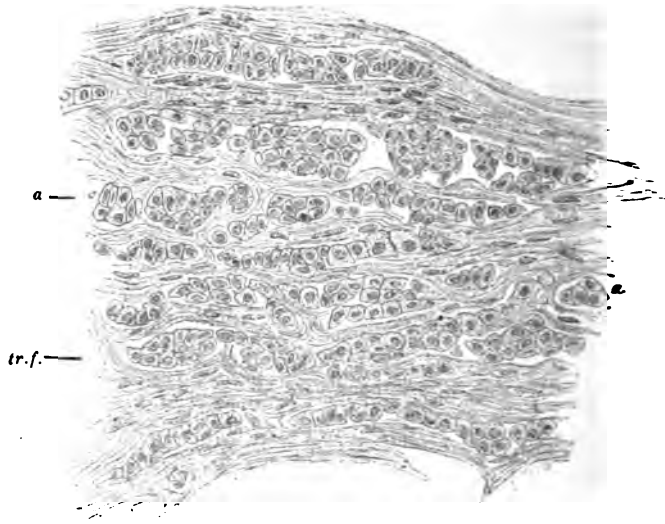


Fig. 78.

Carcinome (CORNIL et RANVIER). Développement du carcinome dans un petit nodule récent situé dans une travée fibreuse voisine d'une tumeur primitive de la mamelle.

trf, travées fibreuses. — *a*, cellules du carcinome disposées en longs boyaux ou dans les alvéoles entre les faisceaux fibreux. (Grossissement de 200 diamètres).

instant au cours des descriptions anatomo-pathologiques, il est nécessaire d'être fixé sur sa signification.

VIRCHOW crée le mot de carcinome et désigne par ce terme des tumeurs d'origine conjonctive.

CORNIL et RANVIER le définissent ainsi. « Le carcinome est une

tumeur composée d'un stroma fibreux, limitant des alvéoles qui forment par leurs communications un système caverneux. Ces alvéoles sont remplis de cellules libres les unes par rapport aux autres dans un liquide plus ou moins abondant ».

Ce qui caractérise en somme le carcinome, c'est la présence dans le tissu conjonctif de cavités de formes et de dimensions très irrégulières, contenant des cellules néoplasiques.

On a beaucoup discuté sur l'alvéole carcinomateux et les cellules qui le remplissent. Aujourd'hui après les recherches de Waldeyer, Rindfleisch, Thiersch, etc., on admet que l'alvéole carcinomateux « n'est que l'espace limité par les fibres du tissu conjonctif plus ou moins disjointes ». Les cellules qui écartent ainsi les fibres du tissu conjonctif sont des cellules épithéliales. Malassez a montré que tous les épithéliomes atypiques peuvent se présenter ainsi infiltrés dans le tissu conjonctif.

Le carcinome n'est donc autre chose qu'un épithéliome en prolifération atypique s'infitrant dans le tissu conjonctif qu'il dissocie.

D) — Tumeurs composées

Elles comprennent : 1° les tumeurs à deux tissus ; 2° les tumeurs à tissus multiples ; 3° les tératomes.

1° Tumeurs à deux tissus (connectives et épithéliales). — Ce sont les papillomes, les adénomes, les kystes.

a. *Papillomes.* — On désigne sous ce nom des tumeurs qui présentent une hyperplasie complexe, à la fois épithéliale et papillaire. Les papillomes se développent surtout au niveau de la peau et sur les muqueuses du type dermo-papillaires (fig. 79).

La plupart de ces formations ont une origine inflammatoire, quelques-unes sont contagieuses.

On peut admettre avec Brault : 1° Que les papillomes sont rarement suivis d'une transformation épithéliale ; 2° que par suite ils n'en représentent pas le premier stade ; 3° qu'enfin ils constituent un genre de productions absolument distinct des épithéliomes.

b. *Adenomes.* — On désigne sous le nom d'adénomes des

tumeurs bénignes correspondant à des hyperplasies glandulaires. Il faut cependant reconnaître que les anatomo-pathologistes ne s'entendent pas sur la signification exacte du mot adénome, sur les caractères histologiques et l'évolution des tumeurs auxquelles

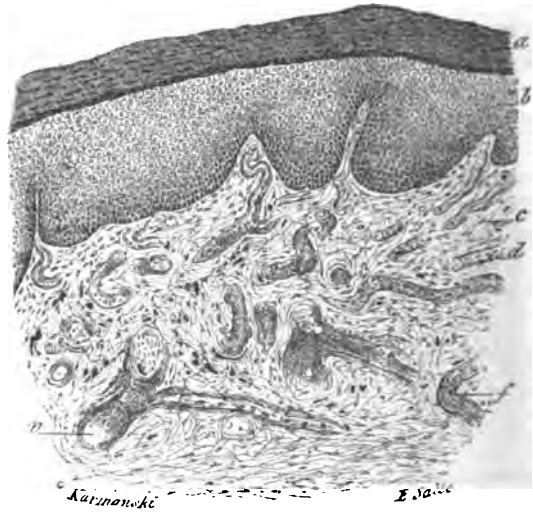


Fig. 79.

Papillome développé à l'orifice de l'urèthre (Cornil et Ranvier).

a, couche cornée. — *b*, corps muqueux. — *c*, tissu conjonctif dans lequel serpentent de très nombreux vaisseaux artériels *c*, ou capillaires *d*. Ces vaisseaux sont tout particulièrement sinueux dans les papilles et à leur base. (Grossissement de 60 diamètres.)

ce terme est appliqué. C'est ainsi que les auteurs parlent souvent d'adénome malin, infectant.

C'est ainsi que les adénomes du foie sont regardés tantôt comme des tumeurs bénignes, subissant facilement l'évolution néoplasique, tantôt comme des néoplasmes vrais. « L'adénome hépatique tel qu'il a été décrit par MM. Kelsch et Kiener et par M. Sabourin ne constitue, selon nous, qu'une forme particulière de la carcinose hépatique, et ne saurait subir la transformation cancéreuse » (Gilbert).

Les recherches anatomo-pathologiques et microbiologiques récentes, tendent à expliquer la plupart des adénomes par une inflammation chronique d'un parenchyme glandulaire : l'expérimentation confirme cette conception.

D'autres tumeurs décrites sous le nom d'adénomes sont certai-

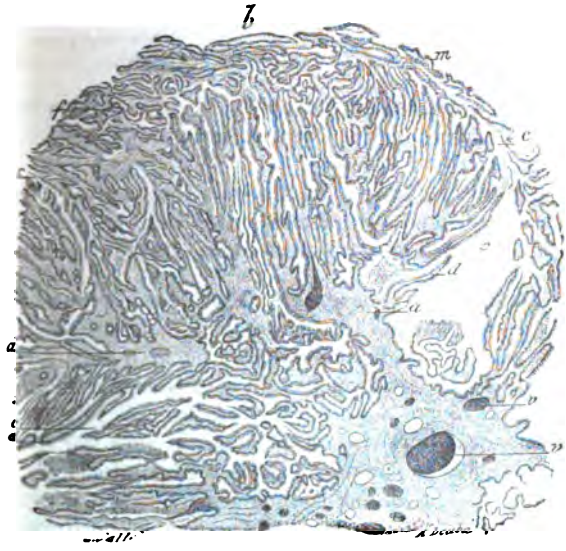


Fig. 80.

Polype muqueux de l'intestin (Cornil et Ranvier).

[illegible] surface du polype. — *m*, épithélium cylindrique des tubes glandulaires et des [illegible]. — *a*, tissu conjonctif épaissi à la base du polype. — *d*, travées fibreuses [illegible] séparent les tubes glandulaires. — *c*, vaisseau. (Grossiss. 20 diamètres.)

[illegible]ement des épithéliomes. Ces prétendus adénomes évoluent et s'généralisent comme l'épithéliome.

c. *Kystes.* — Les kystes sont des tumeurs bénignes « constituées par une membrane de nature connective, un revêtement épithélial interne et un contenu liquide, muqueux, colloïde ou sébacé » (Brault).

Tous les organes glandulaires peuvent présenter la transfor-

sous l'influence d'éléments parasitaires, le cancer deviendrait en quelque sorte une variété d'inflammation.

§ 1. — Théorie cellulaire

Bien que Sydenham, Van Swieten aient attribué le cancer à l'action d'un parasite, il est juste de dire que la théorie cellulaire des tumeurs est la première en date et la plus ancienne Quels sont les caractères de la cellule néoplasique : toutes les cellules de l'organisme sont-elles susceptibles de subir cette évolution ? La cellule néoplasique : est-elle une formation spécifique ? Quelle est dans cette cellule la partie (noyau, protoplasme) qui entre en jeu dans l'évolution néoplasique ? Il y a là autant de questions très intéressantes auxquelles les anatomo pathologistes ont donné des solutions très diverses.

Broca (1859) admet que les cellules des tumeurs se développent par une sorte de génération spontanée au sein d'un liquide organique, d'un blastème produit à la faveur de troubles de la nutrition.

1° Théorie de Virchow. — Virchow reconnait comme Müller, l'analogie des cellules des tumeurs avec les cellules normales. Il n'existe pas, dans les tumeurs, de type cellulaire nouveau et indépendant. Toute cellule provient d'une cellule préexistante normale ou pathologique. Virchow fait dériver toutes les tumeurs de la prolifération des cellules du tissu conjonctif. Ces cellules que l'on rencontre dans tous les tissus de l'organisme ont des propriétés germinatives et évolutives spéciales, et par leurs proliférations sont susceptibles de produire les différentes tumeurs. Les tumeurs sont ainsi ramenées à l'unité ; *elles ont une origine commune, elles proviennent toutes d'une cellule déterminée, le corpuscule demeuré embryonnaire du tissu conjonctif.*

Quant à la nature exacte des tumeurs, aux causes qui les provoquent, Virchow déclare ne posséder aucune donnée précise.

« On aurait beau, dit-il, mettre quelqu'un à la question pour lui faire dire ce que sont en réalité les tumeurs, je ne crois

pas qu'on puisse trouver un seul homme qui soit en mesure de le dire. »

Certaines tumeurs paraissent dues manifestement à la prolifération d'un épithélium, d'un tissu glandulaire ; on ne peut expliquer par la théorie de VIRCHOW la genèse de ces tumeurs épithéliales.

2° Théorie de Thiersch et Waldeyer. — THIERSCH et WALDEYER admettent que les épithéliums et les glandes peuvent donner lieu au développement de tumeurs en dehors de toute intervention du tissu conjonctif. L'équilibre qui existe normalement entre le tissu épithélial et le tissu conjonctif peut être rompu. Les proliférations épithéliales deviendraient prédominantes à la faveur d'une diminution de résistance du tissu conjonctif de soutien (influence de l'âge).

A la théorie de Virchow qui fait dériver les tumeurs de cellules non différenciées, à la théorie de THIERSCH, de WALDEYER, qui les attribue à la prolifération de cellules adultes, spécialisées, s'oppose la théorie de COHNHEIM.

3° Théorie de Cohnheim. — Pour COHNHEIM les tumeurs sont dues à la prolifération de cellules embryonnaires résiduelles, persistant inutilisées, après le développement complet de l'organisme ; qu'une cause, jusqu'ici impossible à déterminer, vienne réveiller leur activité, et la tumeur est constituée.

La théorie de COHNHEIM eut un retentissement d'autant plus grand, que des travaux ultérieurs, nombreux, lui apportaient une confirmation en apparence indiscutable. C'est ainsi que MALASSEZ insistait sur le rôle des débris épithéliaux dans l'origine des tumeurs du maxillaire, et que TOURNEUX faisait une remarque analogue à propos des tumeurs congénitales du coccyx.

Cette théorie de COHNHEIM a été récemment reprise par RIBBERT. Contrairement à COHNHEIM, RIBBERT ne croit pas que l'isolement de groupes cellulaires susceptibles de donner naissance à des tumeurs soit congénital. Ce déplacement, cette inclusion accidentelle des cellules peut reconnaître des causes variables (traumatismes, inflammations). Ces cellules isolées

proliféreraient, à la faveur d'un affaiblissement de la résistance normale des tissus ambiants.

Mais la vérification de cette théorie par l'expérimentation n'a donné que des résultats négatifs (Ribbert, Lubarsch, Lengemann, Fütberer). Dans aucun cas on n'a pu produire de tumeur maligne chez l'animal par l'implantation dans d'autres organes de fragments de tissus épithéliaux, ou par l'injection dans le torrent circulatoire de cellules épithéliales isolées.

Si le cancer pouvait d'ailleurs reconnaître une cause aussi banale, il serait extrêmement fréquent.

Avec la théorie de Cohnheim, la conception la plus connue et la plus ingénieuse qui ait été émise sur la nature des tumeurs est la théorie de M. Bard.

4° Théorie de M. Bard. — Tout d'abord M. Bard pose en principe que « toutes les espèces cellulaires de l'économie à toutes les périodes de la vie sont capables, à des degrés divers de fréquence, de donner naissance à des tumeurs, aussi bien les cellules épithéliales qu'endothéliales et conjonctives ».

Chaque tissu subit une perpétuelle rénovation. De nouveaux éléments se forment, et évoluent pour arriver à l'état de cellules adultes du tissu considéré, en passant par un stade embryonnaire, puis en subissant des différenciations successives. L'embryogénie des tissus dure en quelque sorte toute la vie.

Or chaque espèce cellulaire entrant dans la constitution d'un tissu est spécifique, et cette spécificité cellulaire appartient aussi bien aux formes embryonnaires, aux formes adultes, qu'aux cellules arrivées à leur complet développement.

Chaque espèce cellulaire, à chaque degré de son évolution, est susceptible de donner naissance à une série de tumeurs qui lui est propre. Par là s'explique la variété des tumeurs que l'on peut rencontrer dans un seul tissu.

Il existe ainsi pour chaque tissu une sorte d'échelle de tumeurs presque ininterrompue, dans laquelle viennent prendre place les cas particuliers, depuis les formes les plus jeunes et à peine reconnaissables jusqu'aux formes les plus adultes, les plus complètes et les plus caractérisées.

M. Bard modifie ainsi la loi de Muller « en assimilant les tumeurs, non aux tissus de l'organisme embryonnaire, mais aux tissus embryonnaires de l'organisme » (Tripier).

Il restait à établir la cause de la perturbation dans l'évolution normale des cellules; M. Bard donne de ces déviations cellulaires la théorie explicative suivante :

Toutes les cellules naissantes sont normalement dominées et dirigées par l'influence qu'exerce sur elles, par induction, l'organisme tout entier. C'est cette influence qui limite leurs proliférations et leur accroissement aux besoins des rénovations et des réparations nécessaires.

Qu'on suppose alors que l'une de ces cellules jeunes échappe à cette influence modératrice, par le fait peut-être d'une malformation initiale qui l'a rendue incapable d'en subir l'influence, elle la verra alors se multiplier pour son propre compte.

La théorie de M. Bard permet de comprendre la multiplicité des types histologiques de tumeurs, leur variété dans un même tissu, leur caractère plus ou moins atypique, etc.

Quant à la cause elle-même de l'évolution anormale des cellules, de leur état anarchique, elle ne reçoit qu'une explication provisoire.

M. Bard fait en effet jouer un rôle à l'*induction cellulaire* de l'organisme ; ce n'est qu'une séduisante hypothèse, mais qui peut s'appuyer sur des faits embryologiques (voy. p. 42).

5° **Théories diverses**. — Plus récemment de nouvelles conceptions sont venues rajeunir la théorie cellulaire des tumeurs.

Les recherches cytologiques récentes ont montré l'importance du rôle du noyau dans tous les phénomènes de la vie cellulaire (nutrition, reproduction, sécrétion, etc.). Il était naturel de chercher dans des perturbations des fonctions des noyaux la cause des proliférations cellulaires des néoplasmes

Fabre Doumergue fait jouer un grand rôle, dans la production des tumeurs, à des divisions cellulaires anormales.

Le processus de multiplication des cellules néoplasiques par karyokinèse est actuellement reconnu comme étant le mode le

plus répandu de la division des noyaux et des cellules dans les tumeurs. De nombreux auteurs ont même observé de fréquentes anomalies dans les karyokinèses de semblables cellules (ARNOLD, MARTIN, CORNIL, BORREL, HANSEMANN). FABRE DOUMERGUE admet que le plan de division des cellules, normalement déterminé pour chaque espèce cellulaire, est bouleversé dans les tumeurs : il y a cytodiérèse anormale, « désorientation cytodiérétique ».

HALION invoque une fécondation cellulaire anormale, un mariage des noyaux, une sorte de karyogamie, grâce à laquelle les cellules des tumeurs acquièrent une puissance considérable de prolifération. Il s'agirait là d'un phénomène analogue à celui que MAUPAS a signalé dans le rajeunissement des infusoires.

VON HANSEMANN invoque également dans la genèse des tumeurs l'intervention de karyokinèses asymétriques à la suite desquelles les cellules reviennent à l'état embryonnaire ; c'est la théorie de l'anaplaxie.

D'autres théories sont basées sur la persistance, dans le noyau, de germes susceptibles de se développer sous l'influence de causes encore inconnues (Théorie de BEARD).

Pour BASTIAN les tumeurs sont dues à un processus d' « hétérogénie », par suite duquel les cellules prendraient le caractère d'organismes indépendants ressemblant aux protozoaires.

6° Discussion. — Tel est l'exposé sommaire des principales théories non parasitaires des tumeurs.

L'accord est loin de régner parmi les anatomo-pathologistes.

Pour VIRCHOW, seule la cellule conjonctive donne naissance aux tumeurs ; pour THIERSCH et WALDEYER c'est la cellule épithéliale ; pour COHNHEIM c'est une cellule indifférenciée, embryonnaire ; pour M. BARD toutes les cellules peuvent donner naissance à des tumeurs.

La même confusion et les mêmes obscurités se retrouvent à propos de la cause des tumeurs.

On peut avec juste raison dire de ces théories qu'elles sont plus histogéniques que pathogéniques.

Quelle signification convient-il d'attribuer aux constatations

histologiques recueillies par les observateurs, et sur lesquelles les théories se sont édifiées (cytodiérèses anormales, etc.).

Il nous semble que la plus grande prudence s'impose dans l'interprétation des données de l'histologie.

Les proliférations cellulaires désordonnées et les karyokinèses atypiques, etc. sont des faits. Doit-on les considérer comme des altérations primordiales, ou sont-elles secondaires. La transformation des propriétés biologiques des cellules, leur prétendue émancipation, ne pourraient-elles pas dépendre d'une cause plus précise et plus tangible que celles que nous venons de voir invoquer ?

« Quant à la comparaison du tissu des néoplasmes malins avec les tissus embryonnaires, elle repose sur une ressemblance toute extérieure, anatomique, mais point sur une parenté biologique » (De Quervain).

Il n'existe pas d'ailleurs dans les tissus adultes la moindre trace de tissu embryonnaire, « et il en est de même pour tous les organes où l'on ne voit, immédiatement en rapport avec les éléments cellulaires propres du tissu spécialisé, que des cellules conjonctives » (Tripier).

Bien d'autres objections pourraient être adressées aux théories que nous avons énumérées. Il suffit de constater qu'aucune de ces explications ne résout complètement le problème.

On peut conclure que si l'histologie a permis de pénétrer plus avant dans l'étude des tumeurs, d'établir entre elles des divisions aussi utiles à l'anatomo-pathologiste qu'au clinicien, le problème de la nature exacte du cancer n'a pas encore été résolu par elle.

§ 2. — Théories parasitaires du cancer

C'est ce problème que prétend résoudre la théorie parasitaire. Dans cette conception les tumeurs sont dues à l'introduction dans l'organisme d'un parasite ; les tumeurs se rapprochent des inflammations.

Les théories parasitaires se basent tout d'abord sur un certain

...nérales qui permettent d'envisag...
...origine parasitaire des tumeurs.

...ENTS D'ORDRE GÉNÉRAL

...s appuient sur des arguments d'ord...

...rdre clinique. — On a vu dans quelq...
...ues revêtir l'apparence d'une véritabl...
...se aiguë, avec fièvre, tuméfaction de l...

...us, les tumeurs malignes provoquent l...
...ahissement des ganglions ; elles déterm...
...ur point d'origine des foyers secondair...
...s si nombreux que l'on ne peut s'empêch...
...cessus d'infection sanguine ressemblant ...

...sse sur le fait que les réactions sanguin...
...ncer (hypoglobulie, leucocytose), le rappr...
...ndammatoires (Thèse de DUROUX).

...s d'ordre étiologique. — Nombre d'auteurs
...comme une affection contagieuse, quelqu...
...nique.
...cancer. — De nombreux cas de contagi...
...des sujets en contact avec des cancéreux son...
...es par le cancer.
...ou se faire dans quelques cas par les rappor...
...es de chirurgie de Lyon, GUELLIOT cite 2...
...oux (cancers de la verge et du col utérin ...
...e contagion de cancer rapportés par diver...
...être probants ; dans quelques cas cependa...
...e pas admettre cette contagiosité.
...in Th. de DUROUX la faible contagiosité ...
...l'on veut bien considérer « qu'en matière d...
...se les conditions favorables se trouvent pa...
...ntes... il s'agit d'une affection s'adressa...

exclusivement aux tissus, exigeant de leur part une réceptivité particulière (érosions, traumatisme, terrain) ».

Chez les animaux la contagiosité des tumeurs néoplasiques est indiscutable ; BORREL, HAALAND ont observé ce fait de la façon la plus nette, pour le cancer des souris ; il y a pour les souris des races à cancers, et ce fait est intéressant, car nous verrons qu'on a signalé des maisons, des appartements à cancer.

b. *Épidémicité.* — On a rapporté des observations tendant à prouver que le cancer peut sévir sous une forme épidémique. Le cancer est plus fréquent dans certaines villes, dans certains quartiers, dans certaines maisons (ARNAUDET, LEGRAS, FIESSINGER, HAVILAND, D'ARCY, POWER, PERRIER, etc.

Les relations d'épidémies de maison sont nombreuses (WYNNER-BLYTH, FIESSINGER, BEHLA, MOREAU). Dans la thèse de FABRE on trouve cinq cas de ce genre observés par H. MOLLIERE.

On a invoqué pour expliquer ces faits la contagion par l'eau. Cette théorie hydrique a été soutenue par ARNAUDET, FIESSINGER, HAVILAND, GAVAERTS, etc.

3° **Inoculabilité.** — Une des preuves les plus souvent invoquées en faveur de la théorie parasitaire de certaines tumeurs est celle que l'on a tiré de leur inoculabilité. Ces tentatives d'inoculations très nombreuses, faites avec des tumeurs de types histologiques divers, dans des conditions très variées, ont donné des résultats très différents.

a. *Inoculation à l'homme.* — L'inoculation a été faite sur l'homme. Les tentatives sont fort heureusement restées très rares ; on a pu cependant noter des cas tout à fait positifs (de BERGMANN, et les deux cas du chirurgien anonyme rapportés par CORNIL à l'Académie de médecine en 1891).

D'ailleurs certains faits bien observés de véritables greffes cancéreuses au cours d'interventions, de véritables inoculations opératoires involontaires, ont toute la valeur d'une expérience. Les cas de ce genre sont très nombreux, et pour quelques-uns d'entre eux la relation entre l'intervention opératoire et la greffe à distance du néoplasme serait indiscutable. On a observé le développement de noyaux cancéreux dans la paroi abdomi-

nale au niveau de la cicatrice d'une ponction pour ascite cancreuse (RIENKE, NICAISE, LEVESQUE).

Les cas de greffe chirurgicale accidentelle de cancer sont très nombreux. Cette question a particulièrement préoccupé les gynécologues qui ont bien étudié les récidives par inoculation la suite de l'ablation chirurgicale de l'utérus (WINTER).

On trouvera dans la thèse de DUROUX, de LEVESQUE de nombreuses observations d'inoculations opératoires de cancer.

b. *Inoculation du cancer de l'homme aux animaux.* — Dans la transmission des tumeurs malignes de l'homme aux animaux ce sont les faits négatifs qui dominent. « Il suffira du reste d'une énumération de noms pour les observations négatives : PEYRILHE au siècle dernier injecta sans succès du suc cancéreux dans les veines d'un chien ; DUPUYTREN, VALENTIN, VOGEL, WEBER, DUBUISSON, HYVENT, CHATIN, HENOCQUE et LEROY, DOUTRELEPONT, BILROTH, LEBERT et O. WYSS, SENGER, SEURIN, VILLEMIN, TULANOU, ISRAEL, KLEBS, ALBERTI SHATTOCK et BALANCE, FISCHL, DUPLAY et CASIN, CURTIS, etc., tous ces auteurs ont sans succès employé les modes les plus divers de transmission, greffes, inoculations par toutes voies, ingestion alimentaire, etc. » (MÉNÉTRIER).

Il faut par contre signaler les cas positifs de WEBER, de LANGENBECK, de LEBERT et FOLLIN, de GOUJON ; et ceux plus récents et plus démonstratifs de FRANCOTTE et RECHTER, DE FIRKET, de MAYET, de BOINET (Voir plus loin les résultats et la théorie de M. MAYET).

Il est juste d'ajouter qu'il ne faut pas tirer des échecs des tentatives de transmission des conclusions d'une portée trop étendue.

Le transport d'une espèce animale à une autre peut mettre les cellules ou les parasites dans des conditions peu favorables ou franchement contraires à leur développement.

Peut-être les parasites des tumeurs varient-ils suivant les diverses espèces animales. Ce que l'on connaît des conditions de développement de certains parasites — celui de la syphilis en particulier — autorise à émettre cette hypothèse.

Elle est d'ailleurs confirmée par les très nombreux résultats positifs obtenus lorsqu'on expérimente sur des animaux de même

espèce (HANAU, LŒB, HERTZOG, KLENKE, JENSEN, BORREL, MOREAU, HAALAND, etc.).

La transmission du cancer exige, pour être positive, non seulement des animaux de même espèce mais de même race. Le cancer de la souris blanche se transmet difficilement à la souris grise (JENSEN).

On a pu en particulier sur la souris blanche faire des inoculations positives en série (MOREAU, HAALAND, EHRLICH et APONT, etc.).

Dans ces cas on inocule le cancer avec autant de facilité qu'un produit infectant tuberculeux par exemple.

4° Arguments d'analogie. — D'autres arguments indirects de moindre valeur ont été donnés en faveur de la théorie parasitaire des tumeurs. Nous ne ferons que les signaler.

Un certain nombre d'affections considérées jadis comme des tumeurs ont été reconnues comme autant d'affections inflammatoires (morve, actinomycose).

Certaines tumeurs bénignes (adénomes) peuvent être provoquées par des inflammations chroniques. PONCET a attiré l'attention sur le rôle de la tuberculose inflammatoire dans la production de certains adénomes. BERGER, SABRAZÈS et DUCLION, P. COURMONT, TIXIER et BONNET ont étudié les lymphadénomes et les adénies tuberculeux. JABOULAY a signalé la présence de microbes dans les adénomes thyroïdiens.

On a pu trouver au centre de tumeurs épithéliales des parasites fort élevés en organisation : acares (CADIOT et GILBERT) ; œufs de Bilharzia hœmatobia (ALBARRAN) ; tœnias (BORREL, GUIARD et BRAUD).

Les arguments que nous venons d'énumérer sont cités par tous les partisans de la théorie parasitaire, mais l'accord cesse quand se pose la question de déterminer le parasite lui-même.

B) — PARASITES DU CANCER

On a successivement invoqué des parasites animaux et des parasites végétaux, et dans l'un et l'autre genre, des espèces différentes.

nale au niveau de la cicatrice d'une ponction pour [illegible] et theori-
reuse (RIENKE, NICAISE, LEVESQUE). [illegible] es citer t[illegible]

Les cas de greffe chirurgicale accidentelle de c[illegible]
nombreux. Cette question a particulièremen[illegible] ncer, nous s[illegible]
gynécologues qui ont bien étudié les récidives [illegible] thèse de DU[illegible]
la suite de l'ablation chirurgicale de l'utérus.

On trouvera dans la thèse de DUROUX, d[illegible] cancer est un v[illegible]
breuses observations d'inoculations opérat[illegible] mal.

b. *Inoculation du cancer de l'homme*
la transmission des tumeurs malignes d[illegible] — Elles sont n[illegible]
ce sont les faits négatifs qui dominent. [illegible] comme parasite [illegible]
énumération de noms pour les observ[illegible] te.
au siècle dernier injecta sans succè[illegible] e sujet sont *nombr*[illegible]
veines d'un chien : DUPUYTREN, V[illegible] PPIN (1886) qui sign[illegible]
BUISSON, HYVENT, CHATIN, HENOCQU[illegible] ce de diplocoques. [illegible]
LROTH, LEBERT et O. WYSS, SENG[illegible]
ISRAEL, KLEBS, ALBERTI SHATT[illegible] vé un nouvel appui d[illegible]
et CASIN, CURTIS, etc., tous ce[illegible] décrit, dans des tum[illegible]
les modes les plus divers de [illegible] théliome, sarcome, et[illegible]
par toutes voies, ingestion a[illegible] a gélatine et auquel il [illegible]

Il faut par contre signale[illegible] ormans [illegible].
GENBECK, de LEBERT et FOL[illegible] euses discussions, surtout [illegible]
plus démonstratifs de [illegible] servait a préparer. Mais [illegible]
MAYET, de BOINET (Voir [illegible] les tumeurs (METCHNIKOF[illegible]
M. MAYET [illegible] LOTAR), et son inoculation n[illegible]

Il est juste d'ajout[illegible] les affirmations de DOYEN.
tentatives de transm[illegible] le contraste entre la facilit[illegible]
étendue. [illegible] succès, et la rareté des résultat[illegible]

Le transport d'u[illegible] meurs qui devraient pourtant l[illegible]
les cellules ou les [illegible]
ou franchement [illegible] certains parasites ultra-mi[illegible]

Peut-être les [illegible] appuyer sur quelques observati[illegible]
diverses espèces [illegible] d'affections (fièvre aphteuse, [illegible]
développement [illegible] certainement parasitaires [illegible]
particulier — [illegible] petite taille capables de trave[illegible]

Elle est d'a[illegible]
positifs obte[illegible] maladies des proliferations [illegible]

qui caractérisent
réunir toutes ces
BORREL convient lui-
ncer n'est pas en tous
ithélioses et n'autorise
e les épithélioses infec-

e jouer un rôle aux moisis-
assimilé les néoplasmes de
ns, à certaines excroissances
gétaux (chou, poirier).
ertaines relations causales entre
le cancer des arbres (FIESSINGER,
et WADE; etc.).
.889) réussit à isoler d'une tumeur
. Depuis BUSSE, RONCALI, SAN FELICE,
IAGRI, ROSSI DORIA ont étudié le rôle
vures dans la pathogénie des tumeurs

parasitaires animales. — Les découvertes
udes plus approfondies faites sur la biologie et
gène des protozoaires, ont mis en question l'inter-
es parasites dans la production des tumeurs.
contré dans les néoplasmes des amibes (LEYDEN et
), des spirilles (HOFFMANN, BORREL).
eorie coccidienne des tumeurs est de toutes ces théories
connue. NEISSER, le premier, regarde les coccidies comme
les parasites du molluscum contagiosum. DARRIER et
KHAM attribuent à l'action des coccidies la psorospermose
liculaire et la maladie de Paget.
Dès ce moment, de nombreux travaux paraissent sur le rôle
athogène des coccidies (THOMA et SJOBUNG, RUSSEL, PFEIFFER,
DAKEWITCH BOSC, PODWYSSOTSKI, SAWTCHENKO).
sont les tumeurs dérivées des épithéliums à type ectoder-
que pavimenteux qui ont fourni les descriptions servant de
a la théorie coccidienne. Nous ne décrirons pas en détail

Nous passerons rapidement en revue les travaux et théories les plus importantes, sans avoir la prétention de les citer tous, car ils sont extrêmement nombreux.

Pour l'exposé des théories parasitaires du cancer, nous suivrons la classification qui est adoptée dans la thèse de Dubou, élève de Jaboulay.

Pour certains observateurs le parasite du cancer est un végétal, pour d'autres il appartient au règne animal.

1° Théories parasitaires végétales. — Elles sont nombreuses et l'on a successivement décrit comme parasite du cancer : bactéries, moisissures, levures, etc.

a. *Bactéries.* — Les travaux parus à ce sujet sont nombreux. Il importe de citer les recherches de Rappin (1886) qui signale dans les tumeurs cancéreuses la présence de diplocoques ; les travaux de Schurleng, de Moty, etc.

Plus récemment, cette théorie a trouvé un nouvel appui dans les travaux de Doyen. Cet auteur a décrit, dans des tumeurs histologiquement très différentes (épithéliome, sarcome, etc.) un micrococque spécial liquéfiant la gélatine et auquel il a donné le nom de « micrococcus neoformans ».

Ce microbe a suscité de nombreuses discussions, surtout à cause du sérum anticancéreux qu'il servait à préparer. Mais ce parasite ne se trouve pas dans toutes les tumeurs (Metchnikoff, Laveran, David, Morgan et Cantab), et son inoculation ne reproduit pas le cancer, malgré les affirmations de Doyen.

M. Mayet fait en outre observer le contraste entre la facilité avec laquelle Doyen trouva ce coccus, et la rareté des résultats positifs de l'inoculation des tumeurs qui devraient pourtant le contenir à l'état virulent.

Peut-être faut-il incriminer certains parasites ultra-microscopiques. Cette hypothèse peut s'appuyer sur quelques observations de Borrel. Un certain nombre d'affections (fièvre aphteuse, clavelée, péripneumonie des bovidés) certainement parasitaires sont dues à des parasites de très petite taille capables de traverser les petits filtres de porcelaine.

On peut observer dans ces maladies des proliférations épithé-

..ales bourgeonnantes comparables à celles qui caractérisent l'épithélioma. Aussi BORREL propose-t-il de réunir toutes ces affections sous le nom d'*épithélioses*. Mais BORREL convient lui-même que le processus histologique du cancer n'est pas en tous points comparable à celui des autres épithélioses et n'autorise pas un rapprochement très étroit entre les épithélioses infectieuses et les épithéliomas.

b. *Moisissures*. — On a voulu faire jouer un rôle aux moisissures et certains observateurs ont assimilé les néoplasmes de l'homme à certaines proliférations, à certaines excroissances que l'on peut observer sur des végétaux (chou, poirier).

On a même voulu établir certaines relations causales entre les tumeurs de l'homme et le cancer des arbres (FIESSINGER, BLIARD, BEHLA, ROBERTSON et WADE; etc.).

c. *Levures*. — BUSSE (1889) réussit à isoler d'une tumeur stromateuse une levure. Depuis BUSSE, RONCALI, SAN FELICE, DE WLAEFF, CURTIS, BIAGRI, ROSSI DORIA ont étudié le rôle hypothétique des levures dans la pathogénie des tumeurs (Voir page 250).

2° **Théories parasitaires animales**. — Les découvertes récentes et les études plus approfondies faites sur la biologie et l'action pathogène des protozoaires, ont mis en question l'intervention de ces parasites dans la production des tumeurs.

On a rencontré dans les néoplasmes des amibes (LEYDEN et SCHAUDINN), des spirilles (HOFFMANN, BORREL).

La *théorie coccidienne* des tumeurs est de toutes ces théories la plus connue. NEISSER, le premier, regarde les coccidies comme étant les parasites du molluscum contagiosum. DARRIER et WORKHAM attribuent à l'action des coccidies la psorospermose folliculaire et la maladie de Paget.

Dès ce moment, de nombreux travaux paraissent sur le rôle pathogène des coccidies (THOMA et SJOBUNG, RUSSEL, PFEIFFER, SOLDAKEWITCH BOSC, PODWYSSOTSKI, SAWTCHENKO).

Ce sont les tumeurs dérivées des épithéliums à type ectodermique pavimenteux qui ont fourni les descriptions servant de base à la théorie coccidienne. Nous ne décrirons pas en détail

les figures sur lesquelles on a discuté, mais dirons seulement qu'il s'agit surtout de formations intra-cellulaires, regardées par certains auteurs comme représentant l'évolution du parasite à l'intérieur des cellules épithéliales. Nous verrons en étudiant les critiques adressées à la théorie parasitaire les objections que Borrel, Fabre Domergue, Thin, Brault ont émises contre la théorie coccidienne.

Leyden, Feinberg attribuent également les tumeurs malignes à l'action d'un parasite animal, d'un sporozoaire. Une des formes les plus caractéristiques du parasite décrit par ces auteurs est représentée par des corpuscules entourés d'une zone plasmodique claire et d'une membrane à double contour. Ces formes en « yeux d'oiseaux » sont très abondantes dans certaines tumeurs, et Feinberg, en se basant sur des différenciations colorantes obtenues par la méthode de Romanowsky, regarde ces figurations comme des organismes unicellulaires, des sporozoaires agents pathogènes du cancer.

Nous verrons que les objections n'ont pas manqué à cette conception.

3° Théorie myxosporidienne de M. Jaboulay. — Les arguments en faveur de cette théorie sont complètement exposés dans les articles de la *Presse médicale* 1906 de M. Jaboulay, et la thèse de Duroux, son élève.

Les myxosporidies sont des protozoaires essentiellement parasites. Ils ont été bien étudiés par Teloham. On les rencontre fréquemment chez les poissons; ils pullulent dans tous les tissus et tous les organes de l'animal qu'ils ont envahi.

Ces parasites ont des formes très variées (formes en flagelles, formes sporulées, formes amibiennes, etc.). Par là s'expliquent les opinions diverses d'observateurs qui ont décrit comme parasites du cancer une des formes d'évolution des myxosporidies.

M. Jaboulay a pu retrouver dans les tumeurs de l'homme tous les stades évolutifs du parasite.

Les éléments de ce parasite « pénètrent dans le protoplasma ou le noyau des cellules, il y a inclusion, et dès lors la cellule et le parasite se reproduisent ensemble ».

Il y a opposition entre les cellules parasitées « qui dégénèrent sans cesse et les éléments parasitaires qui croissent en les enva-

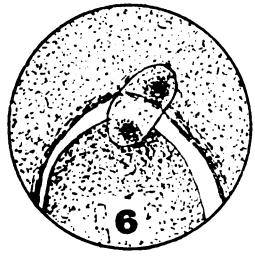


Fig. 81.

Coupe d'un cancer du plancher de la bouche. Amibe s'échappant d'une myxosporidie visible dans l'espace clair interposé entre le bourgeon myxosporidien et l'épithélium (JABOULAY).

En 6 : schéma explicatif de la figure.

vissant : le cancer est un tissu parasitaire qui prolifère dans un tissu cellulaire qui dégénère » (JABOULAY).

Les formes variables des néoplasmes correspondent aux formes également variables du parasite.

Le type histologique du néoplasme et le degré de dégénération

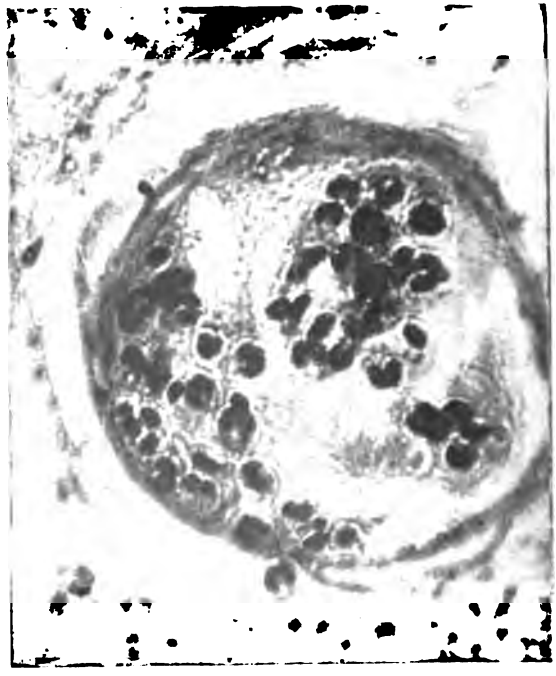


Fig. 82.
Tumeur du barbeau : jeune myxosporidie commençant à sporuler (Jaboulay).

cellulaire sont subordonnés à la forme évolutive du parasite « C'est elle et non la cellule qui implique la malignité d'un cancer ».

« La multiplicité des spores des myxosporidies rencontrées dans les tumeurs tient à la diversité des formes prises par une

ême variété de parasites, et la présence de variétés différentes
BOULAY) ».

Pour M. JABOULAY les myxosporidies produisent ainsi non seu-

Fig. 83.

Cancer de l'épiploon secondaire à un cancer de l'ovaire : myxosporidie avec ses noyaux, appelée cellule à noyaux multiples (JABOULAY).

ement des tumeurs des vertébrés à sang froid, mais les néoplasmes humains et on peut suivre l'analogie entre ces deux néoplasies « depuis l'ensemble des parasites qui correspond au bourgeon cancéreux, jusqu'à ses édifications les plus ténues, sporo-

blastes, spores, fils déroulés et projetés au loin » (JABOULAY).

Les figures 83 et 84 montrent l'homologie entre la myxosporidie libre des tumeurs du barbeau et celle des néoplasmes humains, et qui constitue d'après l'auteur « la prétendue cellule à noyaux multiples du cancer ».

Les myxosporidies sont des parasites *cosmopolites* (BALBIANI) qui, au lieu de rester localisées comme les coccidies, envahissent tous les tissus, cachectisent leurs hôtes, détruisant les globules rouges, amenant une véritable leucocythémie (BALBIANI). M. JABOULAY insiste sur les rapports de cette description avec celle des troubles produits par les néoplasmes malins de l'homme.

Les spores cancéreuses observées par JABOULAY sont, d'après lui, très comparables aux plus typiques des spores des myxosporidies. On rencontre rarement la spore parfaite (composée d'une enveloppe, de deux masses capsulaires polaires et d'une amibe), mais souvent des formes dégradées développées dans la profondeur des tissus. La forme la plus importante est la forme amibienne (fig. 82) (regardée d'ordinaire par les histologistes comme une inclusion cellulaire), qui émane d'une myxosporidie et qui va elle-même reproduire au loin le parasite.

Le fil déroulé est la caractéristique d'une spore et la différencie des globules blancs avec qui elles ont de grandes ressemblances (JABOULAY).

De même, ce que les auteurs appellent des globes épithéliaux sont pour M. JABOULAY des sporoblastes, des spores en voie de formation, des spores normales ou anormales. Les formes cellulaires décrites en Allemagne sous le nom d'*yeux d'oiseau* sont aussi des sporoblastes.

Telles sont les principaux stades et les principales formes du parasite du cancer pour M. JABOULAY.

4° Critique générale des théories parasitaires. — Les arguments que l'on a fait valoir contre les théories parasitaires sont nombreux et de valeur inégale.

La véritable objection est qu'il n'a été possible, pour aucun des parasites prétendus pathogènes des tumeurs malignes d'être

blir le criterium de l'isolement, de la culture, et de la reproduction des tumeurs en série par son inoculation.

D'autre part, on est loin de s'entendre sur la valeur à attribuer aux formations que certains auteurs regardent comme étant des parasites.

C'est ainsi que VON TUBEUF se refuse à établir une assimilation entre le cancer des arbres et les tumeurs épithéliales. Les réactions cellulaires sont dans les deux cas absolument différentes et l'on ne saurait comparer deux processus aussi différents.

Les zoologistes ne paraissent également pas disposés à reconnaître des protozoaires dans les parasites du cancer. DOFLEIN élève d'HERTWIG, dit que la zoologie actuelle ne saurait reconnaître comme protozoaire aucun des soi-disant parasites du cancer décrits jusqu'à ce jour.

On a dit aussi que les parasites étant d'espèces extrêmement variées, il n'y a aucune unité dans les descriptions, et que cette absence de type bien défini parait exclure d'emblée l'interprétation parasitaire. Cette objection est spécieuse; et ne prouve pas que parmi les nombreux parasites trouvés on n'ait pas décrit celui qui est pathogène. Cette objection n'atteint d'ailleurs pas la théorie de M. JABOULAY, les parasites myxosporidiens étant très polymorphes et pouvant présenter au cours de leur évolution une série de formes (forme avec flagelles, forme amibienne, etc.) qui ont été envisagées séparément par des auteurs différents et regardées comme pathogènes.

Une objection plus sérieuse est la suivante.

Un très grand nombre des figures interprétées comme étant des parasites reconnaissent pour cause des modifications cellulaires (altérations protoplasmiques, dégénérescences nucléaires, segmentations cellulaires anormales, etc.). BORREL a montré combien ces altérations cellulaires dont on peut suivre en quelque sorte la genèse dans les épithéliomas pavimenteux lobulés, peuvent prêter à confusion et simuler des parasites.

Quant aux figures décrites par LEYDEN, SJÖBUNG, FEINBERG, et aux yeux d'oiseaux, BORREL les explique par une dégénérescence des centrosomes qui s'isolent et s'entourent d'une vacuole.

Récemment un élève de STILLING étudiant la valeur du corpus-

cule de FEINBERG montre « que les fragments provenant de cellules en dégénérescence peuvent donner lieu à des corpuscules simulant à s'y méprendre les organismes unicellulaires ».

A côté de ces arguments directs contre les théories parasitaires du cancer, on a également fait valoir des arguments indirects.

Comment avec la théorie parasitaire expliquer la tendance qu'ont les néoplasmes à constituer de véritables ébauches de tissus ? Comment expliquer la parfaite ressemblance des foyers secondaires avec la tumeur primitive ?

Les résultats positifs de l'inoculation ne constituent pas une preuve indiscutable du parasitisme des cancers. Ils prouvent que la cellule néoplasique est susceptible de reproduire à distance de son foyer d'origine un nouveau néoplasme. L'expérimentation a réalisé ce que crée souvent le processus néoplasique lui-même, une métastase.

Pourquoi incriminer dans un cas le parasite plutôt que la cellule ?

Comment avec la théorie parasitaire expliquer la variété, la multiplicité de types et d'évolution des tumeurs ? Comment expliquer qu'un seul parasite produise tantôt un épithélioma, tantôt un sarcome, etc.

Cette dernière objection n'a pas de valeur depuis qu'EHRLICH et APOLANT ont montré que l'épithéliome et le sarcome peuvent procéder d'une même cause. Au cours d'inoculations cancéreuses en série des tumeurs de la souris, ils ont pu voir nettement la transformation d'un type histologique en un autre, produire du sarcome en inoculant un épithéliome, etc.....

C) — THÉORIES DIVERSES FAVORABLES A LA THÉORIE PARASITAIRE

Certaines conceptions, sans admettre comme définitivement prouvée la théorie parasitaire, peuvent non seulement se concilier avec elle, mais viennent l'appuyer plus ou moins directement par un certain nombre d'arguments d'ordre expérimental (MAYET) ou histologique (TRIPIER).

1° **Expériences et théorie de M. Mayet.** — M. Mayet attribue la reproduction chez l'animal des diverses tumeurs de l'homme soit malignes, soit bénignes, à l'action de *principes solubles* pouvant provoquer la prolifération cancéreuse.

Les animaux (rats et chiens) sensibles à l'inoculation de ces produits sont peu nombreux ; sur 160 sujets inoculés M. Mayet n'a eu que 6 résultats positifs certains. Deux fois il a constaté un épithéliome rénal chez des rats blancs inoculés, l'un avec un carcinome de sein, l'autre avec une tumeur fibreuse sous-pleurale dite bénigne. Un autre rat blanc présenta une tumeur à type carcinomateux après inoculation d'un fibro-myxo-adénome non généralisé. Un sarcome malin produisit dans le quatrième cas une tumeur de l'enveloppe du foie absolument semblable à la précédente. Le cinquième cas concerne un sarcome malin dont l'inoculation donna dans le péritoine d'un rat une tumeur fibreuse bien différente de la tumeur inoculée. Le sixième cas concerne un chien qui inoculé avec un myome utérin, mourut cachectique au bout d'un an avec un sarcome à cellules fusiformes de la rate.

De ces faits M. Mayet tire des conclusions intéressantes : 1° la nature des éléments anatomiques ne peut servir à caractériser principalement le processus cancéreux, et n'entre que comme considération accessoire au point de vue de la malignité ou de la bénignité ; 2° l'inoculation dans le péritoine d'une tumeur en nature ou de ses produits solubles peut déterminer chez certains animaux des tumeurs de formes anatomiques variées et souvent différentes de celle de la tumeur inoculée ou qui a fourni les produits solubles inoculés.

Ce dernier fait est très intéressant ; Ehrlich et Apolant ont pareillement observé la reproduction indifférente des formes carcinomateuses, etc., par inoculation en série d'une même tumeur.

L'auteur a particulièrement attiré l'attention sur l'importance et le rôle des substances solubles contenues dans le cancer.

« Ces substances solubles agissent d'une façon durable sur tous les éléments de l'économie par une action excitatrice spéciale inconnue, et dont la réaction est tout à fait inconnue elle aussi.

Cette réaction peut se traduire par des proliférations quelquefois cancéroïdes, mais très rarement en reproduisant à peu près le type de la tumeur injectée. D'autres fois la néoformation est simplement conjonctive, d'autres fois encore l'action produite n'est appréciable que par des phénomènes fonctionnels relevant d'une modification générale de l'économie ou par des troubles vagues du système nerveux ». (MAYET, *in* Thèse de JEANNIN).

Ainsi que le fait remarquer M. MAYET, les faits positifs observés par lui sont indépendants de toute théorie. « Il ne sont pas plus favorables à la théorie parasitaire qu'ils ne lui sont directement opposés ».

L'action des produits filtrés cause des tumeurs peut s'expliquer avec la théorie parasitaire, si l'on suppose que l'agent pathogène des tumeurs est susceptible de traverser les filtres.

2° Conceptions de M. Tripier. — Quelques auteurs se sont donné comme objet d'étude l'histogenèse des tumeurs, sans vouloir préjuger de leur cause et de leur pathogénie.

Nous exposerons les conceptions de M. TRIPIER, uniquement basées sur des faits et sur les données précises de l'anatomie pathologique.

L'observation minutieuse de ce que l'on pourrait appeler « les lésions néoplasiques » permet, par la comparaison avec des processus de cause actuellement bien définie (inflammation) d'entrevoir la nature exacte du cancer.

M. TRIPIER n'admet pas la théorie de COHNHEIM. Il base son opinion sur ce fait que l'on n'a pas pu faire la preuve de la persistance à l'état latent de germes inclus de l'organisme. Si ces germes embryonnaires existaient, leur développement produirait non pas des tumeurs, mais des malformations.

Les tumeurs reconnaissent un mode de production et de développement analogue à celui qui préside à la rénovation des éléments constituants des différents tissus, mais le processus est dévié, anormal.

Les cellules des tumeurs ne proviennent pas des cellules du tissu dans lequel elles se développent. Les productions cellulaires constatées dans les tumeurs ne peuvent provenir de la

division des cellules épithéliales ou glandulaires : on ne constate pas de processus de division de ces cellules. M. TRIPIER n'admet pas le mode de reproduction des cellules néoplasiques par karyokinèse. La karyokinèse n'existe pas pour lui, dans les tissus normaux, et pas davantage dans les tumeurs qui sont des tissus normaux à évolution anormale et déviée. Les processus de rénovation cellulaire qui interviennent dans la multiplication des cellules néoplasiques ne sont pas différents des processus normaux.

Si l'on peut admettre qu'une tumeur est due à la prolifération désordonnée et exclusive d'une cellule donnée, une cellule épithéliale par exemple, il devient difficile d'expliquer l'hyperplasie ou même la simple présence du tissu conjonctif dans le tissu de cette tumeur.

Pour M. TRIPIER, les cellules néoplasiques proviennent des cellules du tissu conjonctif ; ces dernières cellules proviennent elles-mêmes des globules blancs du sang.

Ces cellules du stroma de la tumeur sont d'autant plus abondantes que les productions épithéliales et glandulaires sont plus développées. On peut noter l'existence de formes nombreuses de transition entre les cellules jeunes dites conjonctives et les éléments épithéliaux.

« Il résulte de ces considérations que ce sont les cellules conjonctives qui, coopérant à la formation des cellules propres des organes, vont former les tumeurs aussi bien que toutes les autres productions pathologiques ».

« Toute tumeur n'est qu'une production anormale dans les phénomènes d'évolution d'un tissu, comme toute production pathologique ».

Le processus qui intervient dans la genèse des tumeurs est analogue à celui de l'inflammation.

« Tout néoplasme est vascularisé, ainsi que toute néoformation inflammatoire... et la production des éléments cellulaires est toujours en rapport avec la quantité et le volume des vaisseaux que renferme le tissu affecté d'une tumeur. »

Il est probable qu'aux analogies entre les tumeurs et les inflammations relevées par la clinique et l'anatomie pathologique

correspond une analogie étiologique. *Si la preuve de la nature parasitaire du cancer n'est pas faite, elle est du moins très vraisemblable.*

Les premiers phénomènes de toute formation de tumeur sont probablement de nature vasculaire ; ces phénomènes vasculaires continuent à jouer un rôle très important au cours de l'évolution des tumeurs. La vascularisation exagérée explique l'hyperproduction de cellules néoplasiques ; la suppression de l'irrigation sanguine dans le territoire où s'est développée une tumeur rend compte des phénomènes de nécrobiose, d'élimination que peut présenter cette tumeur. Les végétations néoplasiques peuvent par ce processus disparaître complètement, laissant le tissus sous-jacent déprimé, cicatriciel ; ces cicatrices déformées consécutives à l'élimination de néoplasmes ont souvent été prises au niveau de l'estomac pour des ulcères chroniques calleux.

Quant aux foyers secondaires, reproduisant le type de la tumeur primitive, il s'agit probablemant de cellules néoplasiques qui parties du foyer primitif, provoquent des oblitérations artérielles et les premiers troubles circulatoires du début des tumeurs. Le noyau métastatique subit l'influence du liquide plasmatique provenant de la tumeur primitive et qui a pénétré dans les vaisseaux en même temps que les cellules formant l'embole. Ce liquide plasmatique communique aux cellules du foyer secondaire les mêmes aptitudes évolutives que présentent les cellules de la tumeur.

Telle est brièvement résumée la doctrine de M. Tripier. Elle explique par un mécanisme très simple la formation des tumeurs qui ont toutes ainsi une origine identique. Les tumeurs ne sont pas des affections cellulaires, mais tissulaires, dont les variétés d'aspect et d'évolution s'expliquent de la façon indiquée. Les vues de M. Tripier sont fort originales et sur plusieurs points contraires aux données classiques ; en tout cas elles plaident plutôt en faveur de la théorie parasitaire.

TROISIÈME PARTIE

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Nous avons vu dans les deux premières parties quelles sont les causes des maladies et comment elles s'exercent ; quelles sont les lésions produites et comment elles se produisent. Il nous reste à pénétrer plus avant dans les processus morbides, ou plutôt à mieux analyser le mécanisme des troubles actifs, des *réactions des cellules et des organes*, lesquelles se produisent sous l'influence de ces *causes* et de ces *lésions* : c'est la *physiologie pathologique*.

Comme l'a dit Cl. Bernard, il n'y a pas de différence essentielle entre les processus normaux et les processus pathologiques ; il n'y a souvent qu'une différence de degré. Entre la physiologie normale et la physiologie pathologique, il n'y a qu'une différence de point de vue.

Toutes les cellules, tous les tissus, tous les organes peuvent voir leur fonctionnement normal dévié par la maladie ; on pourrait donc reprendre pour chacun d'eux le parallèle entre le fonctionnement à l'etat normal et pathologique, avec toutes les transitions que met la nature entre ses différentes opérations : « Natura non facit saltus ».

Mais outre que ce plan nous entraînerait trop loin, il risquerait de morceler la physiologie pathologique générale en tronçons analogues à ceux que comportent les cadres ordinaires de la pathologie interne. Nous n'avons pas à faire la physiologie pathologique de chaque maladie, ni de toutes les maladies, mais seulement des grands processus morbides ; les lignes seront ainsi plus nettes et moins masquées à l'élève par les détails.

Nous commencerons par une étude des *Troubles de la nutrition* qui, en réalité, devrait comprendre toute la pathologie générale ; quiconque connaîtrait la nutrition dans les maladies en posséderait l'essence. Mais l'imperfection de nos connaissances sur

bien des sujets nous oblige à n'aborder que ceux qui commencent à s'éclairer de quelques lueurs. Après une étude générale sur les *Troubles généraux de la nutrition*, des principaux modes de déviation de celle-ci (1er chapitre), nous abordons la pathologie de la nutrition en nous plaçant comme point de départ sur le terrain de la *chimie biologique*, en la prenant comme base, en lui rapportant nos cadres et nos divisions. C'est ainsi que, prenant les principales substances nécessaires à la nutrition, nous étudions les *Troubles de l'utilisation* : de l'*albumine* (azoturie, uricémie, goutte), du *glycogène* (glycosuries et diabètes), des *graisses* (les graisses dans les états morbides, l'obésité), du *phosphore* (phosphaturies), du *chlorure de sodium* (néphrites, urémie, œdèmes, processus infectieux...). On pourra y ajouter quelque jour les troubles d'utilisation du fer, de l'arsenic, de l'iode, etc.

Nous avons autant que possible résumé les notions de physiologie générale avant de passer au cas particulier des troubles pathologiques.

Notre excuse d'être resté certainement incomplet sera peut-être trouvée dans ce fait que les auteurs des précis classiques sur la question n'ont jusqu'ici tenté aucun effort de ce genre et que nous avons cherché une nouvelle répartition plus suggestive, croyons-nous, des acquisitions de la pathologie générale et de la chimie biologique.

Nous avons eu d'ailleurs pour guide le *Traité de pathologie générale* de M. Bouchard, où ces sujets de chimie biologique ont été traités par ce maître lui-même et ses élèves directs.

Après les troubles de la nutrition et de l'utilisation des principales substances, nous abordons : les *Auto-intoxications* et leurs modalités dans les maladies du tube digestif, du foie, des glandes antitoxiques, du rein surtout ; les *Réactions générales des cellules et des organes contre l'intoxication et l'infection* ; nous consacrons un chapitre entier aux *Réactions humorales* où nous résumons les données acquises, mais éparses dans bien des travaux et volumes ; toutes ces réactions nous amènent à l'*Immunité*, son mécanisme et ses applications (vaccination, sérothérapie) enfin nous abordons les *Troubles de la thermogenèse* (fièvre, hyperthermie ; hypothermie).

SECTION I

TROUBLES GÉNÉRAUX DE LA NUTRITION ET DES ÉCHANGES

La nutrition seule, a dit M. Bouchard, appartient en propre à tous les êtres vivants et à chaque particule des êtres vivants : « la nutrition c'est la vie ». Les troubles de la nutrition comprennent en somme tous les actes morbides; ou mieux, dans toutes les maladies il y a des troubles de la nutrition. Leur étude constitue donc la base de toute la pathologie.

La vie et la nutrition se manifestent par les deux processus opposés *d'assimilation* et de *désassimilation*.

L'*assimilation* est caractérisée par le fait que : les cellules de notre organisme s'incorporent et transforment les matériaux nutritifs provenant de l'alimentation et de la respiration. Comme les aliments sont eux-mêmes des groupements complexes, réservoirs de chaleur et d'énergie, le processus d'assimilation aboutit à l'emmagasinement d'une certaine quantité de chaleur et d'énergie.

La *désassimilation* au contraire est une destruction. Les groupements complexes se désagrègent en groupements plus simples, avec dégagement de chaleur et production d'énergie (réactions exothermiques).

La *nutrition* consiste donc, en somme, en un double processus dont les deux phases se succèdent continuellement; accumulation de chaleur et d'énergie, puis dépense de cette énergie latente soit en chaleur (chaleur animale), soit en travail (musculaire, glandulaire.) Chaque cellule, chaque glande, chaque organe est le siège incessant de ces modifications dont l'ensemble forme la nutrition de l'organisme considéré en bloc.

Pour bien étudier la nutrition et ses troubles, il faut donc étu-

dier : l'alimentation (source de l'énergie absorbée), les troubles de l'assimilation, et enfin de la désassimilation.

Comme le dit M. Bouchard, l'assimilation proprement dite échappe à l'heure actuelle à nos moyens d'investigation. Ce que nous pouvons surtout étudier en médecine, ce sont les produits de la désassimilation.

Les *déchets* qui résultent de celle-ci sont éliminés au dehors : à l'état normal ces déchets doivent, pour un organisme donné, se maintenir dans certaines proportions de quantité et qualité : leurs variations à l'état pathologique sont les meilleurs moyens que nous ayons de déterminer la *qualité de la nutrition* et de remonter à la connaissance des troubles de la nutrition qui ont provoqué ces variations.

Enfin ces déchets sont non seulement inutiles, mais toxiques, même lorsqu'ils sont normaux ; aussi les troubles de leur élimination ou encore les imperfections de leur élaboration conduisent aux *auto-intoxications*. Aussi l'étude des auto-intoxications suivra-t-elle naturellement celle des troubles de la nutrition.

Quant à ceux-ci, leur connaissance dépendra de celle du bilan nutritif, c'est-à-dire des *matériaux assimilés* et *désassimilés*.

Nous étudierons donc successivement :

a. Les troubles généraux de la nutrition :

1° *Alimentation, ration d'entretien.*

2° *Inanition, alimentation surabondante.*

3° *Mesure de la nutrition.*

4° *Maladies de la nutrition en général.*

b. Les troubles de la nutrition et des échanges par rapport aux principales substances de l'organisme :

1° *Troubles d'utilisation de l'albumine, azoturie, goutte ;*

2° *Troubles d'utilisation du glycogène. Glycogenèse, glycosuries, diabètes. ;*

3° *Troubles d'utilisation des graisses, les graisses dans les maladies, obésité ;*

4° *Troubles d'utilisation du phosphore, phosphaturies ;*

5° *Troubles dans les échanges du chlorure de sodium.*

CHAPITRE PREMIER

TROUBLES GÉNÉRAUX DE LA NUTRITION

Nous étudierons d'abord comment se fait l'*assimilation* des divers *aliments*, puis les troubles causés par le défaut ou l'excès d'alimentation : *inanition* et *alimentation surabondante* ; enfin la mesure des qualités de la nutrition et ses principales déviations : *ralentissement de la nutrition, diathèses, dyscrasies acides.*

ARTICLE PREMIER

ALIMENTS, RATION D'ENTRETIEN

La vie s'entretient chez les êtres vivants par un double courant d'*assimilation* et de *désassimilation*. Les aliments sont les substances destinées à l'assimilation. Il est indispensable pour la pathologie de la nutrition de rappeler certaines notions de physiologie générale souvent trop oubliées des médecins et dont quelques-unes sont d'ailleurs récentes.

§ 1. — Aliments

1° Définition et rôle des aliments. — Les aliments sont les substances susceptibles de s'absorber, avec ou sans transformation chimique, pour servir d'une part à la constitution des tissus et pour fournir d'autre part l'énergie nécessaire à la vie et au mouvement.

L'aliment a donc un double rôle :

1° *Apporter les matières* destinées à édifier ou à reconstituer les tissus ;

2° *Fournir l'énergie* qu'ils vont dépenser pour vivre et travailler.

La source de cette énergie vient de la dislocation des molécules complexes fournies par les aliments. La formation de ces molécules complexes a accumulé une certaine somme d'énergie et emmagasiné de la chaleur : leur formation est *endothermique ;* au contraire la décomposition de ces matériaux est *exothermique* et rend disponible l'énergie préalablement accumulée.

Cette accumulation de substances renfermant l'énergie a l'état potentiel, et la destruction de ces matériaux avec production d'énergie et de chaleur, c'est-à-dire l'assimilation et la désassimilation, constituent l'essence même de la nutrition.

Par exemple, le sucre (aliment) s'assimile sous forme de glycogène ; celui-ci est brûlé en donnant comme résidus de l'eau et de l'acide carbonique avec dégagement de chaleur et d'énergie. De même encore, l'albumine fixée dans les tissus se désorganise et aboutit à la formation de l'urée, corps beaucoup plus simple que la molécule albumine fort complexe. Nous voyons ainsi la destruction des substances assimilées aboutir à des substances plus simples, à des déchets.

Pour le pathologiste, l'intérêt est dans la plus ou moins grande perfection des phénomènes suivants : assimilation, production maxima d'énergie corrélative de la désassimilation avec production minimum de déchets.

Il est très difficile au pathologiste de se rendre compte de la perfection de l'assimilation (Bouchard). Mais il lui est actuellement possible par la chimie urinaire, respiratoire, etc., de se rendre compte de la qualité des déchets, et, par conséquent, du plus ou moins bon rendement d'énergie. Pour lui, l'*étude de la nutrition se base surtout sur l'étude des produits de désassimilation* ; c'est par l'analyse des cendres qu'il juge de la plus ou moins bonne qualité de la nutrition.

On a voulu établir une distinction au point de vue de la nutrition entre la cellule végétale et la cellule animale. La cellule végétale ferait surtout des synthèses (par exemple la production de la chlorophylle) assimilant le carbone de l'air sous l'influence

des rayons solaires ; la cellule animale opérerait surtout des phénomènes de destruction. Cela est vrai d'une façon générale et l'on peut dire que le végétal emmagasine de l'énergie et surtout l'énergie solaire pour fournir à l'animal les matériaux dont la destruction par celui-ci fournira les manifestations d'énergie résultants de sa vie. Mais les cellules animales peuvent aussi opérer des synthèses, par exemple la formation du glycogène.

2° Classification des aliments. — On les classe, actuellement de la façon suivante :

A. — ALIMENTS ORGANIQUES

1° QUATERNAIRES.	Albumines . . .	Blanc d'œuf, caséine, chair musculaire, gluten, etc.
2° TERNAIRES . .	Corps gras . . .	Huile, graisse, beurre.....
	Hydrocarbones .	Amidon, sucre de canne, sucre de lait, glucose.....

B. — ALIMENTS INORGANIQUES

Eau, oxygène, chlore, acides phosphorique et sulfurique, silice, potasse, soude, chaux, magnésie, fer, iode, etc.

On peut aussi envisager les aliments au point de vue de leur utilisation ; BUNGE distingue :

1° Aliments qui servent à la fois à la réparation des tissus et à la production de l'énergie : *albumines, graisses.*

2° Aliments qui sont uniquement une source d'énergie, mais ne servent pas à la réparation des tissus : (*hydrocarbonés, matières gélatineuses et oxygène*).

3° Aliments qui ne sont point une source d'énergie mais qui servent à la réparation des tissus : *eau, sels minéraux.*

Cette catégorisation est trop absolue, car le rôle des aliments varie suivant les circonstances ; mais elle donne une bonne idée de leur utilisation.

3° Composition, utilisation et destruction des divers aliments simples de nature organique. — Un essai de classification avait été tenté par MAGENDIE en aliments azotés et non azotés. Le même auteur vit le premier que des aliments privés d'azote ne peuvent à eux seuls entretenir la vie.

La doctrine de LIEBIG en arriva à donner toute l'importance dans l'alimentation aux albuminoïdes. Les albuminoïdes constituent pour LIEBIG toute la charpente de la matière organisée : c'est l'albumine, ce substratum morphologique qui se désorganise pour fournir l'énergie nécessaire au travail ; cette perte en albumine devant être remplacée, les aliments albuminoïdes représentent l'aliment par excellence, *plastique* et dispensateur d'énergie ; les graisses et les hydrocarbonés auraient un rôle très secondaire : brûlés par l'oxygène ils seraient seulement des aliments *respiratoires* ou *thermogènes*.

Actuellement la thérorie de LIEBIG est renversée ; il n'en persiste que le fait établi par MAGENDIE que l'aliment azoté est indispensable dans une certaine mesure. Nous savons que les trois catégories d'aliments concourent aux phénomènes essentiels de la nutrition, et même que ce sont les hydrocarbonés négligés par LIEBIG qui sont la source directe du travail musculaire (CHAUVEAU, voir plus loin).

La composition des trois principaux aliments organiques se résume ainsi :

	ALBUMINES	HYDROCARBONÉS	GRAISSES
Carbone	52,2 p. 100	44,4 p. 100	76,5 p. 100
Hydrogène. . . .	6,9 —	6,2 —	11,9 —
Oxygène.	23,7 —	49,4 —	11,6 —
Azote	15,3 —	— —	— —
Soufre.	1,9 —	— —	— —

Le *cycle de destruction* de ces matériaux aboutit aux produits suivants.

Les hydrates de carbone et les graisses ne contenant que carbone, hydrogène et oxygène se brûlent dans l'organisme d'une façon complète en donnant de l'eau et de l'acide carbonique : celui-ci s'éliminant par le poumon, le mouvement nutritif des

hydrocarbonés et des graisses ne peut être suivi que par l'étude de la respiration.

La destruction de l'albumine peut aboutir à deux ordres de produits d'une part l'urée, terme de l'utilisation de l'azote, d'autre part le glycogène et la graisse ; ces deux derniers corps se brûlant avec formation d'acide carbonique et d'eau, l'évolution de l'albumine aboutit finalement à la production d'urée, d'eau et d'acide carbonique, ces deux derniers corps par intermédiaire des graisses et de l'albumine.

Pour Chauveau l'albumine ou la graisse ne peut servir au dégagement d'énergie qu'en passant à l'état de glycogène.

Le glycogène peut provenir des hydrates de carbone, des graisses et de l'albumine.

Les graisses peuvent provenir soit des aliments gras eux-mêmes, soit de l'albumine.

Tel est le résumé succinct de la transformation des aliments organiques entre eux.

Les albuminoïdes donnant, outre l'eau et l'acide carbonique, des produits de désassimilation azotée (urée, acide urique, etc.) et ces déchets azotés s'éliminant par les urines, c'est l'étude de celles-ci, qui permettra d'étudier la plus ou moins grande perfection de la destruction des albuminoïdes.

D'après ces données on peut calculer la quantité d'énergie (ou de chaleur) fournie par la décomposition de ces différents aliments.

Pour les aliments ternaires (graisses, hydrocarbonés), il suffit de connaître la chaleur de combustion, puisqu'ils se brûlent complètement. Berthelot a calculé le nombre de calories fournies par 1 gramme des principales substances.

Pour les substances quaternaires (albuminoïdes) la combustion n'étant pas totale, le calcul est plus compliqué. On considère, pour plus de simplicité, la décomposition de l'albumine comme ne fournissant que de l'urée ; il ne reste qu'à retrancher de la chaleur totale de combustion de l'albumine celle de la combustion de l'urée correspondante.

En comparant ces diverses données, les graisses surtout produiraient de l'énergie : 1 gramme de graisse dégagerait en brû-

lant autant de chaleur que 2gr,25 d'albumine ou de substances hydrocarbonées.

Dans la théorie de CHEAUVEAU les chiffres ne sont plus les mêmes; les valeurs isoglycosiques des albumines, hydrates de carbone et graisses, sont entre eux comme 3, 4 et 6.

4° Aliments inorganiques. — Ceux-ci ou aliments minéraux comprennent l'eau, l'oxygène et les sels.

α) *L'eau* représente 63 p. 100 de nos tissus, elle sert à la constitution du milieu intérieur, où se tiennent en dissolution, en suspension, un grand nombre d'aliments ; elle sert à l'élimination (reins, peau, poumons), des déchets, et à la régulation de la chaleur. Elle sert à l'hydratation de l'albumine, des corps gras, des hydrocarbones, etc.

β) *L'oxygène* est le facteur primordial des réactions chimiques de la nutrition; les oxydations étant au premier rang de ces réactions. L'homme consomme 489 litres d'oxygène par vingt-quatre heures.

γ) L'*acide phosphorique* s'assimile à la dose de 3 à 4 grammes par jour, en partie à l'état de phosphate de chaux, en partie à l'état organique (lécithines). La *chaux* et la *magnésie* à l'état de phosphates paraissent pénétrer dans l'organisme sous forme de combinaisons avec les albuminoïdes.

δ) *Le fer* n'existe qu'à la dose de 3 grammes dans toute l'économie, sa présence et pourtant de toute importance pour former le pigment ferrugineux du sang (hémoglobine). Le fer se trouve dans presque tous les aliments presque toujours à l'état de combinaison organique. Le type de ces combinaisons est l'hématogène du jaune d'œuf découvert par BUNGE, récemment étudié par M. HUGOUNENQ.

ε) *La potasse et la soude* sont surtout combinées à l'état de chlorures, phosphates, sulfates et encore de carbonates ou de sels organiques. Les carbonates paraissent indispensables pour saturer l'acide sulfurique provenant de l'oxydation du soufre des albumines.

ζ) *Le chlorure de sodium* joue un rôle que l'on découvre de plus en plus important dans les mutations organiques et l'éli

mination des déchets (voir page 611 la question complète du NaCl).

5° Aliments de jouissance et d'épargne, alcool. — Les aliments de jouissance sont les *condiments* dont le rôle est d'exciter la digestion, et les *aliments d'épargne*.

a. *Théorie des aliments d'épargne.* — Ce nom peut être entendu de deux façons. Lorsqu'on adoptait la théorie de Liebig sur le rôle exclusif de l'albumine dans la nutrition, on pensait que certaines substances telles que l'*alcool*, le *thé*, le *café*, la *kola*, pouvaient remplacer l'albumine et par conséquent l'épargner. Dans une autre acception, on a pensé aussi que ces substances étaient des stimulants de l'organisme, qui amenaient un meilleur rendement de la machine humaine et qui par conséquent produisaient plus de travail avec moins de dépense.

Ces deux significations sont également fausses, si on les prend au pied de la lettre. On ne peut concevoir en effet un travail produit sans combustion proportionnée d'une certaine somme d'aliments ; les substances énumérées sont des stimulants de la machine humaine; mais, à ce titre, si elles font produire plus de travail, c'est aussi en faisant consommer davantage d'aliments ou de substances de l'organisme même; ce serait donc en quelque sorte des *aliments d'usure et non d'épargne*. En fait, l'alcool, le café, pris d'une façon immodérée, peuvent amener en effet une excitation et des combustions exagérées. Il n'y a guère qu'un cas dans lequel ces aliments sont réellement d'épargne, c'est lorsqu'ils suppriment la sensation de faim, qui est elle-même une cause très grande de dénutrition ; c'est ainsi que certains peuples mâchent des feuilles de kola en guise de nourriture, lorsqu'ils sont soumis à un jeûne forcé ou font de grandes marches.

Quant à la théorie de Liebig elle n'est plus admise ; les aliments dits d'épargne ne le sont donc pas à ce point de vue. Ils ne le seraient que s'ils remplaçaient une quantité correspondante de substances nutritives vraies : graisses, albumines ou féculents correspondants eux-mêmes dans la théorie de Chauveau à une certaine quantité de glycogène.

A ce point de vue on peut diviser les substances en question en deux groupes : l'un est constitué par celles qui ne sont certainement que des excitants de la circulation et de la nutrition, tels que le café, le thé, la kola : l'autre serait constitué uniquement par l'alcool.

b. *Valeur alimentaire de l'alcool.* — C'est une question des plus importantes au point de vue physiologique et au point de vue social. Après avoir considéré l'alcool comme un veritable aliment, on arriva à admettre à la suite des travaux de LALLEMAND et DUROY et de M. PERRIN qu'il traverse simplement l'économie, est éliminé pour la plus grande part, et qu'une petite partie seulement est oxydée pour fournir de l'eau, de l'acide carbonique et de la chaleur ou du travail mécanique. Connaissant d'ailleurs la toxicité de l'alcool et ses effets sur le système nerveux on en était arrivé à cette formule peu encourageante : *l'alcool est un excitant de courte durée et un dépresseur de longue durée ;* on ne le considérait plus que comme en excitant d'utilité tout à fait accessoire et peu à conseiller, même à faible dose.

Les travaux de deux Américains, ATWATER et BÉNÉDICKT ont remis tout en question il y a quelques années. Ces auteurs, reproduisant des expériences d'ailleurs connues, purent étudier d'une façon mathématique les effets de l'alcool sur l'homme. Ils enfermaient un homme dans une grande chambre calorimétrique pendant plusieurs jours, et, par un dispositif ingénieux, calculaient le travail produit par ce sujet avec un motocycle, la quantité de calories ingérées avec les repas, celle des calories dégagées en dehors du travail mécanique, et calculaient ainsi le rendement des aliments. Puis ils substituèrent de l'alcool à une certaine quantité d'hydrates de carbone. Ils constatèrent que l'alcool est brûlé, employé à faire du travail mécanique mieux qu'on ne l'avait cru jusqu'alors, et pouvait pendant la courte durée de l'expérience remplacer une certaine quantité d'aliments.

En France, M. DUCLAUX, de l'Institut Pasteur, eut le grand tort de vulgariser cette expérience, de la sortir du domaine du Laboratoire, de conclure à la grande valeur alimentaire et pratique de l'alcool ; ces éloges eurent un grand retentissement chez les physiologistes et... les fabricants d'alcools.

Les conclusions de DUCLAUX ont été réfutées partout et notamment par LAPICQUE, ROGER, etc.

Tout d'abord, dans les expériences en question, il y a une légère augmentation de l'excrétion azotée sous l'influence de l'alcool administré à la place d'aliments; il y a donc dénutrition. De plus, ROGER fait remarquer que si au point de vue expérimental l'alcool a théoriquement une valeur alimentaire, c'est-à-dire peut fournir un certain nombre de calories, cela n'a aucun avantage mais encore beaucoup d'inconvénients et de dangers au point de vue pratique. Les deux avantages que peut présenter l'alcool sont le petit volume sous lequel sont enfermées les calories nécessaires, et son prix de revient. Or, au point de vue du volume, l'alcool ne peut se prendre pur ; il ne peut guère s'absorber que sous forme de boisson alcoolique telle que le vin, qui renferme environ 10 p. 100 d'alcool, ou bien sous forme d'eau de vie diluée ; il faudrait donc absorber une grande quantité de ces boissons alcooliques pour parfaire le besoin de calories ; il n'y a donc aucun avantage au point de vue de la commodité. Il n'y en a pas davantage au point de vue du prix de revient. Les statistiques de LANDRIEUX, sur le mode d'utilisation en aliments de son salaire par l'ouvrier parisien, montrent qu'une grande partie de ce salaire passe précisément en boissons alcooliques, qui ne le nourrissent pas suffisamment et lui coûtent plus cher que des aliments plus nutritifs.

Enfin CHAUVEAU a démontré par des expériences indiscutables, bien avant celles des Américains, que, si l'alcool peut fournir des calories, son pouvoir énergétique est bien inférieur à celui du sucre, lequel précisément offre tous les avantages de la commodité, de l'économie et de l'innocuité.

D'ailleurs, quand bien même l'alcool serait un véritable aliment, les expériences de laboratoire ne peuvent prévaloir contre l'observation médicale qui prouve que c'est surtout un *poison*. Il importe peu que la machine marche aussi vite avec de l'alcool si ses rouages sont rapidement détériorés (Voir toxicité des alcools page 197). Par conséquent l'*alcool est un aliment médiocre et un poison dangereux*.

Tout ceci montre combien est grande l'erreur de ceux qui veu-

lent transporter dans la pratique sociale et médicale des notions de physiologie pure mal interprétées.

§ 2. — Ration d'entretien

1° La ration d'entretien chez l'homme. — Lorsque dans les processus d'assimilation et de désassimilation l'organisme équilibre exactement ses recettes (oxygène et aliments) et ses dépenses (réparation des tissus, chaleur animale, travail mécanique), il est en état d'entretien. La ration alimentaire qui le maintient dans cet état s'appelle ration d'entretien.

A. Besoin d'albumine. — Un fait curieux et capital connu depuis Magendie, est que la vie ne peut s'entretenir qu'avec un *minimum d'albumine*. Un animal peut vivre uniquement d'albumine, tandis qu'il meurt si on ne le nourrit que de graisse ou d'hydrocarbonés. On n'est pas fixé sur ce minimum indispensable. Voit et Petenkoffer admettaient qu'il faut 1gr,7 d'albumine par kilogramme de poids vif, soit 118 grammes pour un poids moyen de 70 kilogrammes. Les travaux les plus récents de Tsubo et Murato Kumagawa, Lapicque ont abaissé ce chiffre à 1 gramme par kilogramme de poids vif. Le minimum rigoureusement physiologique n'est pas exactement connu mais certainement inférieur encore. Chez les peuples d'Extrême-Orient 35 grammes d'albumine paraissent suffire. Dans nos pays, l'organisme semble avoir besoin d'au moins 80 grammes par jour (Munk et Rosenheim).

Quant à la cause de ce besoin d'un minimum d'albumine, elle reste absolument mystérieuse (Lambling).

B. Besoin d'un total de calories. — Étant donné le fonctionnement vital et le travail dépensé par un organisme, on peut calculer la quantité de calories nécessaires pour tout ce développement d'énergie. Pour atteindre ce but, on peut mesurer la valeur calorifique des ingesta et des excreta, et déduire ainsi le nombre de calories utilisées par l'organisme. C'est la *méthode du bilan nutritif total;* on l'étudie à l'état de repos ou pour différents travaux.

Une autre méthode consiste à étudier les *échanges gazeux respiratoires* et les variations de ces échanges pour un travail donné.

La ration alimentaire doit comprendre un minimum d'albumine, mais à part cela, l'albumine ne joue qu'un rôle secondaire dans le bilan total des recettes et des dépenses en énergie de l'organisme. C'est surtout un aliment plastique.

Les hydrates de carbone constituent au contraire un appoint considérable dans l'apport total des calories (50 à 70 p. 100).

La valeur nutritive du sucre découle de ces faits et de son utilisation directe. Il ne faut pas oublier que 15 grammes de sucre représentent 60 calories tandis qu'un blanc d'œuf n'en fournit que 1,25 (LAMBLING).

Les graisses ont une valeur calorifique considérable. Chez un convalescent pesant 50 kilogrammes et qui doit satisfaire à un besoin total de $50 \times 35 = 1750$ calories, 100 grammes de beurre donnant environ 800 calories couvrent à eux seuls près de la moitié du besoin total (LAMBLING).

En somme une alimentation rationnelle n'exigerait que très peu d'albumine et demanderait aux hydrocarbonés et aux graisses les calories nécessaires.

L'excès d'albumine paraît inutile et peut être nuisible en augmentant les déchets azotés et le travail du rein, tandis que les autres substances ne donnent que de l'eau et de l'acide carbonique.

2° **Théorie de l'isodynamie et théorie de Chauveau.** — Ces deux théories contraires dominent la question capitale suivante : *dans quelles proportions les trois catégories d'aliments concourent-ils à la dépense d'énergie organique pour un poids donné ;* ou encore : *dans quelles proportions les aliments peuvent-ils être substitués les uns aux autres pour obtenir le même travail ?*

Dans la *théorie de l'isodynamie*, établie par RUBNER, les quantités d'aliments équivalentes entre elles et pouvant se remplacer les unes les autres sont proportionnelles au chiffre de calories que peut produire la combustion de ces aliments. La quantité d'énergie pourrait être empruntée indifféremment à l'une ou à l'autre

catégorie d'aliments, pourvu que l'énergie totale fournie par la ration puisse couvrir la totalité des dépenses. Par exemple pour un organisme dépensant en vingt-quatre heures 2.500 calories, cette quantité d'énergie pourrait être fournie indifféremment par 269 grammes de graisse, 610 grammes d'albumine ou 610 grammes d'amidon, car d'après la valeur calorifique de chacun de ces aliments les poids ci-dessus représentent exactement les 2.500 calories. En d'autres termes 100 grammes d'albumine, 100 grammes d'hydrocarbonés et 44,1 de graisse seraient isodynames, c'est-à-dire capables de fournir à l'organisme la même quantité d'énergie, à savoir 410 calories, et par conséquent pourraient être substitués les uns aux autres. Il va sans dire que la notion du minimum d'albumine nécessaire persiste même dans cette théorie.

La *théorie de Chauveau* conteste que le pouvoir nutritif des aliments se confonde avec le pouvoir thermogène ou dynamogène. La graisse ne participe jamais au travail musculaire qu'après s'être transformée en glycogène. Comme *cette transformation nécessite la dépense d'une partie de l'énergie de la substance transformée*, il y a perte de la valeur énergétique des graisses sur ce qu'indique la théorie précédente. La graisse ne serait donc productrice d'énergie utile que dans la proportion où elle peut se transformer en glycogène : 1 gramme de graisse peut fournir environ 1gr,61 de glucose équivalant thermiquement à 1gr,52 de saccharose. Le glycogène serait ainsi la forme sous laquelle doit passer tout aliment pour donner de l'énergie. « Le corps qui dans l'organisme remplit la fonction énergétique, c'est le carbone : la forme chimique autour de laquelle il évolue dans cette fonction, c'est le sucre ; le corps qui par son conflit avec lui manifeste cette fonction, c'est l'oxygène. L'évolution énergétique se trouve comme condensée dans ces trois termes correspondant à des fonctions qui sont : l'alimentation, la glycogenèse, la thermogenèse » (Morat). L'expérience entre les mains de Chauveau a confirmé la théorie, montrant que 1 gramme de graisse et 1gr,52 de sucre de canne, sont capables de fournir, la première par oxydation, la seconde par hydratation, la même quantité de glucose et par conséquent de glycogène ; les chiffres donnés par l'expérimentation sont exactement

eux donnés par l'équation hypothétique de la transformation de la graisse en glucose.

Ainsi, d'après la théorie et l'expérience, la graisse et le sucre concourrent à la nutrition au même degré *non pas quand on les administre en quantités thermiquement équivalentes* (comme dans la théorie de Rubner) mais en *quantités propres à donner la même proportion de glycogène*. Les poids isotrophiques de ces deux substances se confondent avec leurs poids isoglycogénétiques et non avec leurs poids isodynamiques.

Les expériences de Chauveau ont confirmé la même théorie en ce qui concerne l'*albumine*. Les aliments albuminoïdes ne peuvent être substitués aux autres (graisses ou hydrocarbonés) que dans la proportion où ils peuvent fournir la même quantité de glycogène. M. Chauveau a d'ailleurs montré récemment (Acad. des sciences, 1907) que, pour un même travail, l'alimentation exclusive par la viande est celle qui réclame le plus d'énergie employée à son assimilation et à sa transformation en glycogène. (Voir page 521.)

Cette façon de concevoir la nutrition, est d'une importance capitale soit en théorie pour suivre la marche des combustions intra-organiques ; soit en pratique, pour juger de la valeur nutritive exacte des aliments et pour instituer les régimes.

3° Causes et grandeur du besoin total de calories à l'état de repos. — Il s'agit ici du problème réduit à sa plus simple expression de savoir quel est le *besoin minimum* de calories, c'est-à-dire de substances alimentaires pour l'organisme.

a. *Causes de ce besoin*. — Ces causes sont : 1° le travail du cœur et de la circulation (pour Zuntz : 3 à 10 p. 100 de la dépense totale en calories) ; 2° le travail des mouvements respiratoires (von Noorden : 10 à 20 centièmes de la dépense totale) ; 3° le travail constant des glandes et des tissus qu'il est impossible d'évaluer et qui ne serait pas considérable (Lambling) ; 4° les pertes de chaleur de l'organisme.

En déduisant les 10 à 20 centièmes de l'énergie fournie qui sont utilisés sous forme de travail, il reste la plus grande partie de cette énergie qui se manifeste sous forme de chaleur.

L'émission de chaleur animale serait donc à peu près égale aux 8 ou 9 dixièmes de la quantité de chaleur que représente la valeur thermique de la ration consommée.

LAVOISIER et LAPLACE avaient abordé le problème, mais ils calculaient la chaleur produite d'après les seuls produits de la combustion respiratoire ; aussi laissaient-ils échapper une grande partie de la chaleur animale mesurée dans les procédés modernes par le calorimètre. RUBNER a repris la question avec une technique judicieuse, comparant la chaleur obtenue au calorimètre à la valeur calorifique des éléments dépensés. La conséquence est que : *la demande totale de calories de chaque organisme est presque uniquement commandée par les besoins de sa calorification générale*. Ce n'est point l'intensité des combustions intra-organiques qui règle la chaleur, mais au contraire les pertes de chaleur qui règlent la valeur de la désassimilation des aliments.

Comme REGNAULT et REISET, puis CHARLES RICHET l'ont démontré, le refroidissement des organismes est en raison directe de la surface. Les petits animaux ont une surface plus grande par rapport à leur poids ; aussi perdent-ils plus de chaleur et présentent-ils des combustions beaucoup plus intenses.

D'après cette *loi des surfaces, la grandeur des surfaces de refroidissement est donc la plus importante des causes du besoin total des calories.*

b. *Grandeur du besoin total de calories.* — Pour calculer cette grandeur pour un organisme et une surface donnée, bien des formules ont été proposées.

Pour des évaluations précises on se servira des formules établies par M. BOUCHARD, pour déterminer la surface et la composition du corps de l'homme (voir page 529), la *notion du segment anthropométrique et de sa composition chimique.*

« On peut évaluer en chiffres ronds, et par kilogrammes, la dépense pour l'état de repos absolu à 24,25 calories nettes, et pour le repos ordinaire à 30 calories nettes environ » (LAMBLING).

4° Variations physiologiques de la ration. — Elles sont

naturellement nombreuses. D'après les notions précédentes, il faut, pour une ration alimentaire minima, une quantité d'albumine indispensable (environ 80 grammes) ; quant aux hydrocarbonés et aux graisses ils peuvent se substituer les uns aux autres non d'après l'isodynamie mais d'après l'isoglycogenèse (CHAUVEAU).

a. *Age.* — Les combustions sont plus intenses chez l'enfant que chez l'adulte, car ce dernier a une surface relative moindre. Le nourrisson se nourrit de graisse, pour plus de 50 p. 100 des calories totales, tandis que l'adulte n'en consomme que 35 p. 100. Cette prédominance de la graisse dans l'alimentation des nourrissons est nécessaire au maintien de la température.

b. *Travail.* — Le travail musculaire peut élever la dépense de calories à plus du double de la consommation normale.

c. *Etat du corps.* — Nous avons vu plus haut que d'après la loi des surfaces, la consommation des aliments est proportionnellement en raison inverse de la surface.

d. *Température extérieure.* — Le refroidissement du corps augmente la nécessité des combustions. L'alimentation est plus abondante en hiver et dans les pays froids. La même ration reste suffisante en hiver peut engraisser en été.

e. *Influence de l'alimentation.* — On croit généralement que dans l'organisme la chaleur produite augmente avec la quantité des aliments c'est-à-dire du combustible, comme cela se passerait dans un foyer ordinaire. Il est vrai que l'on constate après l'ingestion des aliments une augmentation de la calorification et des décompositions chimiques. Mais cela est dû principalement aux mouvements du tube digestif et au travail des glandes. Ce sont donc les besoins de l'organisme et non l'apport des aliments qui règlent la calorification et par conséquent la désassimilation. M. BOUCHARD montre cependant, qu'un excès d'ingestion d'albumine nécessite la transformation d'une partie de celle-ci en glycogène comme matériel de réserve. Cette transformation et la calorification qui en résulte sont dans ce cas la conséquence de l'apport des aliments et non du besoin d'énergie primordiale de l'organisme.

M. CHAUVEAU a insisté récemment (Acad. des sciences 1907),

sur le fait que l'alimentation purement carnée (chez le chien) nécessite de la part de l'organisme une dépense d'énergie supérieure à celle que nécessite une ration mixte à prédominance d'aliments ternaires (graisses et hydrocarbonés). Ce serait le régime viande (nécessaire pour couvrir le besoin d'albumine) et sucre (pour couvrir les dépenses de l'organisme) qui entraînerait le moins d'énergie perdue.

En d'autres termes, pour un même travail, ou au repos, l'organisme dépense moins d'énergie, pour se nourrir avec du sucre qu'avec de la viande. C'est que l'albumine a besoin de se transformer elle-même en sucre pour fournir chaleur et travail, d'où une perte d'énergie pour suffire d'abord à cette seule transformation.

ARTICLE II

INANITION ET SURALIMENTATION

L'inanition (insuffisance alimentaire) ou l'alimentation exagérée sont la cause ou la conséquence de beaucoup d'états pathologiques : leur physiologie présente donc le plus grand intérêt pour le médecin.

§ 1. — Inanition

La ration d'entretien doit fournir un minimum d'albumine et une certaine quantité totale de calories. L'inanition est l'état de l'organisme ne recevant qu'une alimentation nulle ou insuffisante à ces deux points de vue.

1° Inanition totale. — L'inanition totale est supportée par les animaux hibernants grâce à une réduction des échanges nutritifs à un minimum, avec abaissement de la température et repos musculaire complet. Chez les autres animaux elle ne diminue pas le besoin d'énergie qui est employé en général à la recherche de l'alimentation. Le travail n'ayant pas diminué dans ce dernier

cas, *l'organisme emprunte à ses propres tissus les calories nécessaires* au travail du cœur, du tube digestif, des muscles et à la température constante du corps. Les observations célèbres faites à Berlin sur le jeuneur CETTI ont montré que les combustions organiques calculées d'après les excreta et les échanges respiratoires persistent pendant le jeûne avec la même intensité qu'à l'ordinaire. Comme les réserves de glycogène de l'organisme sont vite épuisées, ce sont la graisse et l'albumine qui sont consommées.

a. *Consommation de l'albumine.* — Il s'établit rapidement un régime d'économie de l'albumine qui maintient pendant longtemps la dépense azotée à un taux fixe minimum, puis survient une augmentation soudaine de l'azote comme signe précurseur de la mort. VON NOORDEN fixe la dépense à 10 à 11 grammes d'azote par jour (soit 0gr,93 à 1gr,43 d'albumine par kilogramme de poids vif) chez l'homme bien portant inanitié.

b. *Consommation des graisses* — Elle est beaucoup plus variable. L'organisme brûle toute la graisse nécessaire pour diminuer ses dépenses en albumine et fournir cependant le total de calories nécessaire au travail dépensé. Un sujet gras dépensera donc beaucoup moins d'albumine qu'un sujet maigre ; un sujet de RANKÉ, très gras, dépensait par jour 50 grammes d'albumine seulement pour 206 grammes de graisse, tandis que Cetti qui était maigre consommait en albumine une quantité égale à près de la moitié des graisses détruites.

2° Inanition relative ou alimentation insuffisante. — Ce cas, plus fréquent (observé dans les états pathologiques et chez les classes pauvres) est d'une étude fort importante. Il faut connaître en effet les troubles nutritifs causés par la restriction alimentaire, pour ne point les confondre avec les résultats des maladies.

Le fait capital est le suivant : alors que dans l'inanition, la dépense en calories reste la même qu'auparavant, dans l'état de l'alimentation insuffisante progressive et prolongée la dépense totale de calories s'abaisse pour constituer un régime plus économique par une adaptation progressive de l'organisme.

Les observations de Von Rechenberg sur les tisserands saxons de Zittau ont montré que ces ouvriers extrêmement pauvres et vivant dans des maisons peu hygiéniques, ont une dépense organique de calories abaissée jusqu'à 29 par kilogramme et par jour. C'est là un régime de nutrition ralentie par nécessité par insuffisance d'apport. Dans ces conditions c'est surtout l'albumine que l'organisme économise le plus soigneusement. Von Noorden a vu la dépense réduite de 5 à 6 grammes d'azote en vingt-quatre heures, soit 31 à 37 grammes d'albumine. Les graisses fourniraient au contraire 85 p. 100 environ sur le total des calories nécessaires.

3° Inanition partielle thérapeutique. — Celle-ci est employée comme cure d'amaigrissement dans le traitement de l'obésité. Le principe des méthodes est de faire maigrir en faisant disparaître surtout la graisse, sans pertes d'albumine, qui seraient dangereuses pour le sujet.

Le régime a donc pour but : 1° de ne fournir qu'un nombre insuffisant de calories ; 2° de donner une surabondance d'albumine par rapport aux aliments ternaires. Les essais de Dapper, sous la direction de Von Noorden, ont montré pour la première fois, que chez des obèses très gras on peut obtenir, avec des rations insuffisantes mais très riches en albumine, un amaigrissement avec usure des graisses, sans qu'il y ait en même temps perte d'albumine corporelle.

Mais souvent, en pratique, ces cures sont suivies d'accidents graves par une déchéance organique rapide.

§ 2. — Alimentation surabondante

Son étude est très importante soit pour chercher le mécanisme des troubles pathologiques qu'elle peut causer, soit pour établir sous quel mode elle peut servir à la reconstitution des tissus chez les convalescents.

Avec Lambling nous étudierons d'abord dans l'alimentation surabondante la loi physiologique de l'équilibre azoté et les conditions de transformation des aliments simples entre eux

1° Loi physiologique de l'équilibre azoté. — On doit se demander si, en cas de suralimentation avec des albuminoïdes, l'organisme fait des réserves de cette substance ou au contraire la consomme en grande abondance, soit inutilement et par gaspillage, soit en réservant les autres matériaux de l'organisme, graisse et glycogène.

L'observation a démontré que l'organisme tend toujours à proportionner la désassimilation azotée à la quantité d'azote fournie par l'alimentation. Plus un sujet absorbera d'albumine, plus il éliminera d'urée et d'autres produits azotés. Cet équilibre entre l'ingestion et l'élimination des produits azotés s'établit lorsqu'on fait ingérer un surcroît d'albumine, même lorsqu'il y a surabondance dépassant les besoins de l'organisme en calories.

En d'autres termes, lorsqu'il y a une quantité d'aliments azotés supérieure à celle qui est nécessaire aux sujets dans la ration alimentaire normale, toutes ces matières azotées subissent la désassimilation ; mais, comme d'autre part l'organisme ne fait pas de gaspillage inutile, il économise une certaine quantité d'autres aliments qui sont ainsi éliminés du champ des destructions organiques ; cette épargne porte surtout sur les graisses.

Une suralimentation azotée a donc les deux résultats suivants : économie des graisses et du glycogène des aliments et de l'organisme, et augmentation considérable de l'excrétion azotée, qui correspond à l'ingestion des albuminoïdes.

Quant à la question de savoir si les déchets azotés de l'urine sont normaux et si la désassimilation a été aussi parfaite, les expériences précises n'ont pas encore été faites pour la résoudre. Lapicque et Marette ont cherché la toxicité urinaire dans le cas de suralimentation d'albumine alimentaire, mais ils n'ont pas trouvé de variation corrélative à la grandeur de l'apport azoté.

D'après toutes ces données, il semble surtout qu'il est difficile dans un organisme normal d'amener une fixation d'albumine puisque l'augmentation de la ration portant sur cette matière n'amène qu'une plus grande désassimilation azotée.

2° Transformations réciproques des aliments. — On

admet actuellement que dans l'organisme les hydrates de carbone et les graisses peuvent se former aux dépens des albuminoïdes. CLAUDE BERNARD avait démontré que le glycogène peut provenir de l'albumine. Les expériences de V. MERING, montrant que le foie d'animaux nourris exclusivement avec de la viande contient du glycogène, sont très probantes.

Il est démontré également que les hydrates de carbone se transforment facilement en graisses, lorsqu'il y a excès d'hydrocarbonés dans l'alimentation et lorsque les réserves de glycogène de l'organisme sont complètes. La transformation inverse des graisses en glycogène a été démontrée par les expériences de CHAUVEAU et par celles de BOUCHARD. CHAUVEAU a insisté récemment sur la perte d'énergie nécessitée par la transformation des albumines en glycogène.

3° Conséquences. — Par conséquent, si l'on donne à un sujet un surplus d'albumine, l'organisme élève rapidement sa désassimilation azotée pour équilibrer l'excès d'ingestion azotée; il ne se fait qu'un faible gain d'albumine et pendant les premiers jours seulement; il y a surtout épargne d'une certaine quantité de graisse ou d'hydrate de carbone.

Si on donne donc au contraire, avec une quantité suffisante d'albumine, un excès de graisse ou de féculent, on constate réciproquement que l'élimination azotée de l'urine diminue, il y a épargne d'albumine (PETENKOFFER et VOIT, VON NOORDEN). Mais ce gain en albumine ne peut être obtenu que par fixation parallèle d'une quantité de graisse dix fois plus forte; en d'autres termes on ne peut économiser l'albumine de l'organisme qu'en ingérant une quantité d'aliments ternaires telle qu'il se produit surtout de l'engraissement. On a vu aussi que les graisses ont un pouvoir d'épargne moindre que les hydro carbonés vis-à-vis de l'albumine.

Il y a donc une disproportion considérable entre l'albumine fixée en cas d'alimentation surabondante et la masse énorme de graisse dont l'organisme a dû s'encombrer en même temps.

La *fixation considérable de l'albumine n'est donc pas fonction de l'alimentation mais bien de l'énergie de fonctionnement de l'orga-*

même et surtout de l'activité de développement des cellules; aussi s'observe-t-elle surtout : 1° dans les organismes en voie de développement, chez les jeunes sujets ; 2° en cas d'exercice musculaire considérable ; 3° lorsqu'un organisme ayant épuisé ses réserves d'albumine par la maladie ou l'inanition est obligé de réparer ses pertes.

En d'autres termes ce sont les besoins de l'organisme en albumine qui régissent sa fixation ; ce n'est pas la quantité même de l'apport d'albumine par l'alimentation qui influe sur cette fixation.

4° Suralimentation chez les convalescents. — Ces dernières données trouvent leur application surtout pour le régime alimentaire des convalescents. A la suite de l'inanition ou d'une alimentation insuffisante prolongée, et à la suite des maladies, pendant la convalescence, l'organisme a besoin de refaire ses réserves en albumine, graisse, et hydrocarbonés.

La réfection des réserves en hydrocarbonés et en graisse s'observe très rapidement, dès que l'alimentation surabondante succède à la période d'inanition. Cela se produit quelle que soit la ration alimentaire ; on voit l'engraissement se faire rapidement.

Pour l'albumine, la rétention se fait également très rapidement ; l'organisme retient énergiquement tout le surplus d'azote qui lui est fourni ; il ne l'élimine pas comme dans le cas de la nutrition à l'état de santé ; il n'y a pas ici application de la loi d'équilibre azoté. Si la ration alimentaire peut d'abord fournir le nombre de calories suffisant au fonctionnement de l'organisme et contient un surplus d'albumine, l'organisme commence par retenir cette albumine, par réparer ces tissus, et ce n'est qu'ensuite, lorsque la réfection est faite, que le surplus d'albumine économise les autres substances et peut servir alors à l'engraissement.

La réparation des pertes d'albumine ne se fait pas également bien après toutes les maladies. Après les hémorragies abondantes et la fièvre typhoïde, on obtient des fixations considérables et rapides d'albumine, car la nutrition est demeurée très active.

Au contraire, après certaines intoxications, dans certaines formes de maladies infectieuses, telle que par exemple la tuberculose, le sujet refait peu de réserves d'albumine, il engraisse souvent mais répare mal son système musculaire ; il y a des tuberculeux très gras mais qui n'ont point de chair.

ARTICLE III

MESURE DE LA NUTRITION

Comment mesurer la nutrition ? « En pesant la quantité des aliments nécessaires à la rénovation et suffisants pour l'entretien ; en pesant les substances qui quittent le corps après en avoir fait partie ; en déterminant les quantités de l'oxygène qui achève la destruction et de l'acide carbonique qui résulte de cette oxydation ; en dosant l'urée qu'on a si longtemps considérée comme le terme d'oxydation de l'albumine ; en faisant enfin l'estimation de toute l'énergie dégagée par les actes de destruction, et en particulier le travail mécanique et la chaleur. » (Bouchard.)

Sans doute, l'ensemble de ces recherches pour une maladie donnée constitue un vaste programme d'études qui ne peut se réaliser qu'avec un laboratoire parfaitement outillé et par de longues et patientes investigations. Mais c'est le seul moyen d'arriver à la connaissance vraiment scientifique d'une maladie. La pratique médicale courante pourra ensuite faire état de ces données pour les applications pratiques et pour des recherches plus simples qui tireront leur valeur de celles plus complètes qui les auront précédées.

En tout cas, qu'il s'agisse des unes ou des autres, il est certaines données préalables indispensables que le pathologiste doit connaître au point de vue : unités des mesures, mesure de l'albumine fixe, mesure de la destruction de l'albumine et de la qualité de cette destruction, mesure de la destruction des corps non azotés.

C'est surtout aux beaux travaux de Bouchard que l'on doit

les notions les mieux établies sur toutes ces questions ; nous allons tâcher d'en résumer l'essentiel.

1° Unités de mesure. — Les pathologistes commencèrent par doser l'urée et par la rapporter au litre d'urines, puis à la quantité d'urines des vingt-quatre heures, puis à la taille et au poids de l'individu. M. Bouchard a montré que tout cela est insuffisant.

Même le kilogramme corporel n'est pas une unité qu'on puisse adopter comme terme de comparaison pour l'estimation de l'intensité nutritive. Prenons par exemple deux hommes de même poids, l'un normal et l'autre très amaigri, marastique, éliminant tous deux par jour la même quantité d'urine et d'urée ; en apparence, la nutrition sera la même chez tous deux au point de vue de la destruction azotée ; cependant la quantité de chair musculaire, d'albumine étant très différente chez ces deux sujets, la quantité d'urée et par conséquent d'albumine détruite sera dans un rapport bien plus grand vis-à-vis de l'albumine totale du corps chez le marastique que chez l'homme normal.

En d'autres termes, pour une même quantité d'urée et pour le même poids corporel, le marastique aura détruit une plus grande proportion de son albumine fixe, puisqu'il en possède moins en réserve, que le sujet normal, et la nutrition sera beaucoup plus accélérée chez le premier que chez le second. De même, M. Bouchard montre que chez un obèse pesant le double du poids normal pour sa taille, une quantité donnée d'urée pourra paraître très faible par rapport à son poids et fera conclure à une diminution de la nutrition ; cependant si l'on considère que la graisse est une substance inactive pour la formation de l'urée, et que chaque kilogramme du corps de cet obèse contient moitié de son poids de graisse inactive, on voit que l'urée doit être rapportée non plus au poids total mais à ce poids diminué de tout le poids de la graisse inactive, et, dans le cas particulier à la moitié du poids total. On aurait donc fait une erreur de moitié en ne tenant pas compte de ces vues.

a. *Le kilogramme d'albumine fixe.* — En d'autres termes, le poids total d'un sujet est constitué par le poids des os, de la

graisse, du tissu conjonctif, etc., toutes substances ne fournissant pas d'urée, et par le poids de l'albumine des tissus, substance donnant seule de l'urée en se détruisant. Il faut donc, pour évaluer la destruction de l'albumine et l'intensité de la nutrition, faire abstraction de tout ce qui est os, graisse, etc., et ne tenir compte que du poids de l'albumine du corps. M. Bouchard estime que la véritable unité à laquelle on doit rapporter les mesures de l'activité nutritive est le *kilogramme d'albumine fixe*, c'est-à-dire l'albumine des muscles et des tissus (abstraction faite même de l'albumine circulante des plasmas), car elle seule vit et se détruit, et seule la mesure de sa destruction indique l'activité de la nutrition.

b. *Mesure de l'albumine fixe.* — Pour arriver à ce but M. Bouchard compare l'homme à un cylindre ayant pour hauteur la taille de l'individu, pour volume le volume de l'individu, pour masse la masse de l'individu, pour poids son nombre de kilogrammes, et il envisage ce cylindre comme constitué par la superposition d'un certain nombre de tranches de 1 décimètre de hauteur. Cette portion de cylindre a pour formule $\frac{P}{H}$ le poids P compté en kilogrammes, divisé par la taille H estimée en décimètres), et M. Bouchard l'appelle le « *segment anthropométrique* ». Ce sont ces segments qui sont pris comme termes de comparaison pour étudier les modifications que subit le corps d'un individu dans sa croissance, sa nutrition, et pour comparer les différents individus et les malades.

La composition moyenne du kilogramme de corps humain normal est pour V. Norden.

Albumine	160
Graisse	130
Eau	660
Matières minérales	50

Pour M. Bouchard, il y a 148 d'albumine fixe pour 1.000 de substance moyenne de l'homme normal. On peut donc par une série de calculs arriver à établir d'abord la composition du segment anthropométrique *normal* et son poids d'albumine fixe puis la composition d'un segment anthropométrique appartenant

à un sujet quelconque. La comparaison au segment normal de celui des malades considérés permettra d'établir deux choses : 1° les différences anormales de composition du corps des malades, 2° la quantité d'albumine fixe et par conséquent l'intensité de la destruction proportionnelle de cette albumine mesurée par l'étude des excreta azotés.

M. Bouchard a publié les *tables de calculs* établissant la valeur des segments anthropométriques normaux auxquels on pourra comparer ceux des sujets considérés.

c. *Importance de la surface du corps.* — La grandeur de la surface du corps par rapport au poids est de toute importance. « Plus cette surface est grande, plus grande est l'incitation à la destruction, la sollicitation à la dissociation de la matière organique, l'*excitation catalytique* » (Bouchard). La connaissance de la composition en albumine fixe du corps d'un sujet et de sa surface permet de calculer l'intensité de cette excitation catalytique. De plus le « *pouvoir émissif* » du corps, sa propriété d'émettre et de perdre de la chaleur, est proportionnel à cette surface. On tiendra compte de toutes ces données dans l'appréciation de la nutrition d'un sujet.

2° Mesure de la destruction de l'albumine, activité histolytique. — L'intensité de la vie se mesure à la *quantité* et la *qualité* de la consommation de la substance constitutive de l'organisme, de l'albumine fixe, *rapportée à ce qu'elle devait être* chez un sujet de même poids, même taille, même surface, c'est-à-dire rapportée au segment anthropométrique normal.

1) La *quantité* d'albumine détruite se calculera d'après celle de l'azote excrété (Voir plus loin).

2) M. Bouchard donne le nom d'*activité histolytique* à l'intensité de la désassimilation du corps en albumine fixe. L'albumine qui se détruit provient des aliments, de l'albumine circulante, et de la désintégration des cellules des tissus ; c'est cette dernière qui représente l'activité histolytique.

La quantité d'albumine circulante dans les plasmas peut être négligée, car elle varie peu ; l'organisme ne possède pas de réserves d'albumine comparables aux réserves graisseuses, qui

s'accumulent inertes ; les réserves d'albumine sont les tissus eux-mêmes, les muscles surtout, et nous avons vu qu'il leur est très difficile de fixer un surcroît d'albumine ; la destruction de l'albumine alimentaire peut être réduite à volonté jusqu'à 0, par exemple dans les expériences d'inanition totale ; on calcule alors facilement par l'excrétion azotée la quantité d'albumine fixe détruite rapportée au segment normal.

L'*activité histolytique* c'est donc le rapport de la quantité d'albumine qui serait détruite dans l'organisme, par kilogramme d'albumine fixe, dans les vingt-quatre heures, si la surface spécifique d'émission était normale, à la quantité d'albumine détruite dans les mêmes conditions par un sujet normal et de même âge (Balthazard).

γ) Quant à la *qualité* de cette destruction, la perfection avec laquelle elle s'accomplit, elle se mesure par la série des recherches suivantes qui ont pour but d'établir la *proportion de corps urinaires incomplètement élaborés : dosage du carbone urinaire*, dosage de la *toxicité urinaire*, détermination des *coefficients urinaires*, mesure du *poids de la molécule élaborée moyenne* (à l'aide de la cryoscopie).

Nous étudierons plus loin à propos de l'azoturie les principaux termes de ce problème, les coefficients urinaires, et les rapports de l'azote éliminé avec les maladies générales ou locales. La toxicité urinaire sera longuement exposée à propos de l'urémie.

3° Mesure de la destruction des principes non azotés. — La détermination de la quantité de sucre ou de graisse élaborés peut être faite, non par l'examen de l'urine comme pour la destruction de l'albumine, mais par la mesure des échanges gazeux. Si, en effet, l'albumine se mesure par l'analyse des corps azotés qu'on retrouve presque tous dans l'urine, la combustion des graisses et du sucre aboutit à la formation d'eau et d'acide carbonique ; on devra donc mesurer l'oxygène consommé et l'acide carbonique éliminé dans les échanges respiratoires.

Comme le montre M. Bouchard, le problème porte sur deux corps au lieu d'un ce qui le complique considérablement. Il est difficile d'arriver à une solution inattaquable de ce problème.

combien, en un temps donné, y a-t-il eu de glycose ou de graisse détruits.

Les déterminations des échanges respiratoires sont d'ailleurs fort compliquées en pratique.

On a cherché souvent simplement le *quotient respiratoire*, ou rapport entre l'acide carbonique exhalé et l'oxygène consommé ; il y a un rapport pour la combustion du sucre et un autre pour la combustion des graisses. Mais, en pratique, on n'a pas le moyen d'affirmer que telle opération de combustion s'est accomplie plutôt que telle autre (BOUCHARD).

Aussi pour résoudre ce problème M. BOUCHARD a cherché de nouvelles données dans les *variations de poids du corps combinées à la calorimétrie*. Ce sont là des recherches d'une haute portée scientifique à l'aide desquelles M. BOUCHARD a pu résoudre certains problèmes tels que la preuve de la transformation de la graisse en glycogène pendant la nutrition d'un sujet ne prenant pas d'aliments.

Mais on n'en est encore qu'aux expériences physiologiques, base nécessaire des applications pathologiques.

On donne le nom d'*activité glycolytique* et *lipolytique* à l'intensité de destruction par les tissus du sucre ou de la graisse (voir plus loin : diabètes, obésité).

Nous ne pouvons, dans un livre élémentaire, insister sur ces données et surtout sur la façon dont on est arrivé à ces déterminations ; mais nous avons voulu montrer à la fois l'importance et les difficultés du problème, et son intérêt capital pour l'avenir de la médecine vraiment scientifique.

ARTICLE IV

LES MALADIES DE LA NUTRITION EN GÉNÉRAL

Un jour viendra où l'on connaîtra la nutrition dans les maladies générales et par conséquent leur essence même. Actuellement on possède déjà un ensemble de notions chimiques sou-

infections légères et notamment par la tuberculose atténuée. D'autre part les manifestations de la tuberculose sont plus bénignes et plus facilement fibreuses chez les arthritiques.

Quelle qu'en soit l'origine, le ralentissement de la nutrition générale une fois établi peut se transmettre aux descendants et créer la famille arthritique surtout si les habitudes précédentes se continuent de père en fils comme cela se voit dans les milieux bourgeois.

L'influence du surmenage nerveux est capital dans la création de l'arthritisme et dans la détermination de ses manifestations. « Pour qu'une réaction de la chimie physiologique s'opère, il ne suffit pas qu'il y ait à portée d'une cellule la matière à transformer et le ferment capable d'opérer la transformation, il faut qu'il y ait l'opportunité de cette transformation, l'incitation à cette action chimique. Il ne suffit pas qu'il y ait dans une fibre musculaire du glycogène d'une part et de l'oxyhémoglobine d'autre part... Ces corps restent séparés, maintenus isolés par ce qu'on appelait la force de tension, jusqu'à ce que la tension, subissant une variation par une action électrique ou par une *action nerveuse...*, la combinaison se réalise. Ce que le système nerveux peut faire pour rapprocher dans le muscle le glycogène et l'oxygène, il semble qu'il le fasse un peu partout pour mettre la matière à transformer aux prises avec les ferments » (Bouchard, *Traité de Pathol. générale*, t. III, p. 319).

L'influence du système nerveux trouve donc sa place à côté de l'insuffisance de production des ferments dans la pathogénie de l'arthritisme. L'excès de travail cérébral inhibe les fonctions de digestion, d'utilisation des matériaux alimentaires, trouble la perfection de la désassimilation journalière, outre qu'il condamne à la vie sédentaire et physiquement ralentie. D'où la prédominance de l'arthritisme dans les classes aisées, chez les intellectuels surmenés, les financiers, les politiciens, les industriels, les savants, les professeurs, tous ceux en un mot qui accumulent comme à plaisir toutes les causes de viciation de la nutrition.

C'est ce qu'exprime M. Renaut en disant que le « primum moyens de l'arthritisme est la rupture du parallélisme entre

déploiement de la force neurale et le déploiement de la force musculaire »...

« L'exagération, la surproduction de force neurale, faute de trouver à s'utiliser en suscitant des mouvements, se dépense en actes interstitiels aberrants... en combustion interorganiques non motivées... L'homme moderne paie sa supériorité cérébrale. »

3° **Parentés morbides des maladies arthritiques.** — On méconnaissait les relations entre certaines maladies de ce groupe, entre la goutte et le rhumatisme par exemple ; on avait même confondu longtemps certaines maladies telles que la goutte et le rhumatisme chronique. M. Bouchard a étudié les *parentés morbides* dans une statistique personnelle de plus de 3.000 observations, et a établi les rapports étroits entre le diabète, l'obésité, la goutte, la gravelle, l'asthme, le rhumatisme chronique, etc...

« Certaines maladies très dissemblables en apparence forment un groupe, et lorsque l'une d'elles est constatée chez un malade on peut être assuré de retrouver une ou plusieurs des autres maladies de ce groupe, soit dans les antécédents personnels du malade, soit dans l'histoire pathologique de sa famille. Il n'y a là transformations morbides, ce n'est pas non plus une même maladie qui se continue en se métamorphosant ou en changeant de masque. Et le nombre de ces maladies est tellement limité et leurs relations se montrent avec une fréquence si grande, qu'il n'y a pas possibilité d'invoquer des successions ou des coïncidences fortuites. Le lien qui les unit... c'est la prédisposition, c'est ce qu'on appelait la diathèse. » (Bouchard, *Traité de Pathol. générale*, t. III, p. 321).

C'est ainsi que M. Bouchard a démontré que, dans l'obésité par exemple, il y a proportionnellement six fois plus de lithiase urique que dans l'ensemble des maladies autres que l'obésité. Réciproquement il y a cinq fois plus d'obèses chez les hommes atteints de lithiase urique que chez les malades non graveleux, etc...

Toutes ces maladies de la même famille morbide seraient

CHAPITRE II

TROUBLES D'UTILISATION DE L'ALBUMINE

L'albumine étant indispensable à la nutrition et à la vie et constituant une grande partie de notre organisme présente une telle importance que M. Bouchard a pris le kilogramme d'albumine fixe des tissus comme l'unité à laquelle on peut rapporter les mesures de l'activité nutritive.

La destruction de l'albumine peut se mesurer très exactement, car les déchets de sa combustion s'éliminent uniquement par l'urine et les excreta azotés sont d'un dosage facile.

L'étude des variations de l'élimination de l'azote par les urines conduit à des données de la plus haute importance soit dans les maladies générales (fièvres, maladies de la nutrition), soit dans les maladies du foie, soit enfin dans certaines maladies spécialement liées à un vice de combustion des matières azotées, comme la goutte.

ARTICLE PREMIER

LES DÉCHETS AZOTÉS A L'ÉTAT NORMAL

Les déchets azotés proviennent uniquement de la destruction des matières albuminoïdes. Ils s'éliminent par le tube digestif et l'urine; mais l'azote des fèces ne compte que pour 3 à 5 p. 100 de l'azote total éliminé. *L'azote urinaire est, pratiquement, le seul à rechercher, le seul dont on tiendra compte.*

1° **Azote total**. — Il dépend à l'état normal principalement

de la nourriture et du travail. Les auteurs allemands observent une excrétion moyenne en vingt-quatre heures de 14gr,95, ou 1gr,227 par kilogramme de poids vif, ce qui correspond à 96gr46 d'albumine consommé par jour, soit 1gr,46 par kilogramme de poids vif. Sous l'influence d'un travail mécanique considérable, l'azote total s'élève à 16gr,48, soit 107gr6 d'albumine consommée par jour. LAMBLING en France (à Lille) a trouvé une moyenne inférieure : 13gr,91 chez l'homme et 11gr,74 chez la femme. Dans tous ces cas il s'agit d'une alimentation suffisante et librement choisie.

a. *Influence de l'alimentation et de la digestion.* — Sans parler de l'inanition, ni de l'alimentation surabondante (voir plus haut) on sait que la nature des aliments et l'intensité du travail digestif influent beaucoup sur l'azote total. C'est vers la septième heure après le repas que l'élimination azoturique atteint son maximum; vers la dixième heure la plus grande partie de l'urée est déjà dans les urines. Il y a donc un rapport direct entre l'intensité du travail sécrétoire digestif et la production des déchets azotés. Des expériences fort élégantes de RJAZANNTZEFF le démontrent chez le chien. L'alimentation apparente (chez un chien à fistule œsophagienne et chez lequel l'aliment ressort par la fistule) produit une hausse subite et élevée de l'azote urinaire sans pourtant que l'estomac ait reçu aucun aliment. Au contraire l'introduction de grandes quantités d'albumine dans l'estomac sans que l'animal s'en doute ne donne pas une azoturie supérieure à celle du repas imaginaire. De même, des repas de pain ou de lait contenant une même quantité d'azote ne donnent pas la même azoturie; le pain détermine trois fois plus d'azoturie que le lait. Il y aurait là d'intéressantes applications à la pathologie humaine.

b. *Formes de l'azote excrété.* — Avec une *alimentation mixte* on trouve dans l'urine (LAMBLING) :

Dans l'urée	84 à 87	p. 100	de l'azote total.
— l'ammoniaque.	2 à 5	—	—
— l'acide urique	1 à 3	—	—
— les matières extractives azotées.	7 à 10	—	—

Ces nombres varient naturellement avec l'alimentation végétale ou animale (GUMLICH).

2° L'urée et l'ammoniaque. — L'urée représente donc les 8/10 environ de l'azote total. Comment l'urée provient-elle de l'albumine? Voilà une question capitale pour le pathologiste.

a. *Processus chimique de formation de l'urée.* — On a longtemps considéré l'urée comme formée par l'oxydation des albuminoïdes.

SCHUTZENBERGER et DRESCHEL ont établi qu'une petite fraction de l'urée provient de la molécule albumine par simple hydrolyse.

La théorie de SCHMIEDBERG est la mieux établie et explique en plus toute une série de faits concernant l'intoxication par les acides. La désassimilation des albuminoïdes aboutit à l'acide carbonique et à l'ammoniaque; le carbonate d'ammoniaque ainsi formé perdant de l'eau forme l'urée :

$$CO\left\langle\begin{matrix}OAzH^4\\OAzH^4\end{matrix}\right. - 2H^2O = CO\left\langle\begin{matrix}AzH^2\\AzH^2\end{matrix}\right.$$

Carbonate d'ammonium. Urée.

De nombreux faits précis prouvent cette théorie.

α) *Chez les herbivores*, l'ingestion des sels ammoniacaux augmente l'urée, que l'acide du sel soit fort (chlorure d'ammonium ou organique (citrate d'ammonium).

β) *Chez les carnivores*, le même résultat n'est obtenu qu'avec les sels ammoniacaux à acide organique ou avec le carbonate d'ammonium. Au contraire le chlorure d'ammonium passe par le rein sans former d'urée parce que l'acide chlorhydrique fixe trop fortement l'ammoniaque pour laisser se constituer le carbonate d'ammoniaque précurseur de l'urée. Le fait que l'herbivore puisse faire de l'urée avec du chlorure d'ammonium tient à ce que l'alimentation végétale produit une surabondance de bases alcalines, qui, transformées dans l'organisme en carbonate de potassium ou de sodium, font la double décomposition avec le chlorure d'ammonium et le transforment en carbonate.

γ) *Chez le chien et chez l'homme*, l'ingestion d'acides minéraux diminue l'urée et augmente l'ammoniaque de l'urine tandis que les bases alcalines produisent le résultat inverse. Notons en passant que cette combinaison des acides et de l'ammoniaque protège l'organisme des carnivores contre l'intoxication par les acides, lesquels soustrairaient les bases indispensables à l'organisme. Ce mécanisme protecteur n'existerait pas chez les herbivores; l'intoxication acide chez les lapins produit rapidement la mort.

δ) *Chez l'homme*, l'alimentation carnée et l'inanition, qui produisent des acides résultant de la désagrégation des albumines, agissent comme l'ingestion des acides en diminuant l'urée et augmentant l'ammoniaque ; celui-ci monte à 15 p. 100 de l'azote total dans l'inanition (au lieu de 2 à 5 p. 100). Au contraire l'alimentation végétale diminue l'ammoniaque des urines et augmente l'urée.

ε) Les preuves pathologiques données par les intoxications acides morbides chez l'homme s'ajoutent aux précédentes. Ainsi, dans le diabète, l'intoxication acide aboutissant au coma produit des quantités considérables d'ammoniaque urinaire.

b. *Lieu de la formation de l'urée.* — Von Schröder a prouvé que l'urée ne se fait ni dans les reins ni dans les muscles mais bien *dans le foie* (voir p. 655, la question de l'ammoniaque dans l'insuffisance hépatique). La fistule d'Eck (abouchement de la veine porte dans la veine cave supprimant le foie) diminue considérablement l'urée et élève l'ammoniaque urinaire; chez les chiens ainsi opérés l'ingestion de la viande produit une intoxication ammoniacale.

c. *Mécanisme de la formation de l'urée.* — L'ammoniaque précurseur de l'urée provient : 1° en partie du bol alimentaire ; 2° en partie de l'intestin : la veine porte et l'artère hépatique apportent au foie des quantités considérables d'ammoniaque ; 3° de la décomposition intra-organique des albuminoïdes.

Le foie du chien transforme de même en urée le glycocolle, la leucine et l'acide aspartique (Salaskin).

Entre l'albumine et l'urée existe certainement une série de transformations dont nous ignorons presque tout sauf l'étape

carbonate d'ammonium. Quant à la dernière transformation en urée elle-même, elle serait due à la déshydratation pour DRESCHSEL et SCHMIEDEBERG, à un processus d'oxydation pour HOFMEISTER.

3° Acide urique. — On a cru longtemps qu'entre l'albumine et l'urée existait une série de produits intermédiaires d'oxydation dont l'acide urique, par exemple, constituerait le principal. L'acide urique serait *un produit vers l'urée*, résultat d'une oxydation incomplète. En faveur de ces vues plaidaient : le ralentissement de la nutrition dans la goutte ; les expériences de FRERICHS et WÖHLER, NEUBAUER, STOKWIS, etc., montrant que l'acide urique introduit dans l'estomac ou le sang augmente l'urée excrétée. Mais actuellement beaucoup d'auteurs critiquent cette théorie : 1° il n'y aurait pas à l'état normal entre l'acide urique et l'urée la relation constante qui semblerait devoir exister si l'acide urique précédait chimiquement l'urée ; 2° chez les oiseaux où les combustions sont très intenses et devraient conduire à beaucoup d'urée l'excrétion azotée est presque totalement à l'état d'acide urique : 3° les preuves pathologiques seraient contradictoires.

a. *Origine nucléinique de l'acide urique.* — HORBACKZEWSKI a soutenu le premier, par l'expérience et l'observation clinique, que l'acide urique et les corps xanthiques de l'urine proviendraient de la désassimilation des nucléines des noyaux des cellules. On sait que les nucléines fournissent par dédoublement hydrolytique *les bases nucléiques ou xanthiques* : xanthine, hypoxanthine, adenine, guanine. Or l'acide urique et ces bases ont d'étroites affinités chimiques et KOSSEL a pu obtenir ces dernières par transformation de l'acide urique. Cet acide et les bases xanthiques proviendraient d'un corps dérivé des nucléines qui se transformerait en acide urique par oxydation et en base xanthique par réduction.

HORBACKZEWSKI a observé la grande élimination d'acide urique dans la leucocythémie (où il y a grande destruction des noyaux et la surcharge du sang en corps du groupe xanthique. Il a vu aussi que la pulpe splénique riche en nucléine donne à 40 degrés

et au contact du sang bien aéré une forte quantité d'acide urique.

L'influence de l'alimentation riche en nucléine sur l'élimination de l'acide urique est incontestable (WEINTRAUD avec le thymus de veau, PACE et ZAGARY, etc.).

JÉROME expérimentant sur lui-même a pu diminuer son acide urique de près de moitié ou au contraire l'augmenter en proportion considérable par des variations de régime. L'alimentation végétale pauvre en nucléines, diminue presque toujours la quantité d'acide urique urinaire.

Pour les uns, l'action de l'alimentation est directe, produisant l'acide urique grâce aux nucléines des noyaux des aliments; pour les autres l'alimentation n'augmente l'excrétion d'acide urique que dans la mesure où elle augmente la leucocytose du sang (HORBACZEWSKI). En effet la leucocytose est augmentée par l'ingestion ou injection des nucléines en même temps que l'excrétion d'acide urique augmente. De même, certains médicaments (salicylate de soude, pilocarpine, tuberculine) augmentent parallèlement la leucocytose et la quantité d'acide urique urinaire, tandis que la quinine arrêtant les mouvements des leucocytes diminue l'excrétion d'acide urique. Certaines observations cliniques plaident dans le même sens : augmentation d'acide urique chez les leucémiques, et dans d'autres maladies à hyperleucocytose telle que la pneumonie; pendant la résorption de l'exsudat pneumonique la quantité d'acide urique serait trois fois plus considérable qu'au début de la fièvre (DUNIN et NOWACSEG). Chez l'enfant le nombre des globules blancs et la quantité d'acide urique est plus grande que chez l'adulte.

Cette théorie est séduisante bien que sujette à des objections. KOHNAU a vu que le stade leucocytose n'est pas indispensable à l'action de la nucléine sur la production de l'acide urique. En tout cas il semble bien que dans l'organisme vivant les nucléo-albumines produisent les bases xanthiques et celles-ci l'acide urique.

b *Lieu de formation de l'acide urique.* — Les expériences de SCHRÖDER et MINKOWSKY ont montré qu'il ne se forme pas dans le rein mais bien pour la plus grande partie dans le foie et que l'ammoniaque servirait à cette transformation.

c. *Variations physiologiques de l'acide urique.* — Beaucoup d'affirmations des traités classiques sont sujettes sur ce point à des restrictions, à cause de l'insuffisance des méthodes de dosage.

L'alimentation carnée et surtout les chairs riches en nucléines, l'extrait de viande, augmentent l'acide urique (voir plus haut).

Le volume d'eau ingérée (SCHÖNDORF), la diete lactée (KUSMANOF) n'auraient pas d'action réelle. PACE et ZAGARY ont vu au contraire que l'eau augmente tandis que le lait diminue au maximum l'excrétion urique. Les eaux alcalines diminuent et les eaux acides augmentent la quantité d'acide urique.

4° Autres matériaux azotés de l'urine. — Ils représentent 7 à 10 p. 100 de l'azote total. Les plus importants sont les bases xanthiques (réunies à l'acide urique, ces bases forment ce que l'on appelle les corps alloxuriques). Beaucoup d'auteurs allemands ont cherché à établir une diathèse xanthique à côté de la diathèse urique.

Nous signalons simplement la créatinine, l'acide hippurique, l'urobiline.

ARTICLE II

HYPERAZOTURIE ET HYPOAZOTURIE

On entend par ces termes l'élévation ou l'abaissement de la quantité d'azote excrété au-dessus ou au-dessous du chiffre normal. Ce chiffre est de 14 grammes à 15 grammes par jour, en moyenne, pour l'adulte.

En pratique, ces termes s'appliquent aux cas pathologiques, c'est-à-dire en dehors des modifications de l'azote urinaire par l'alimentation. De plus on confond souvent azoturie et élimination de l'urée; celle-ci représente en effet 80 p. 100 de l'azote urinaire à l'état normal, de plus elle est facile à doser. Mais on doit entendre par azoturie l'élimination totale de l'azote urinaire.

On peut négliger l'élimination par les matières fécales qui est au taux fixe de 5 p. 100 de l'azote total (BOUCHARD).

§ 1. — SIGNIFICATION PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE DE L'AZOTURIE

L'azoturie indique la destruction de l'albumine, la quantité et la qualité de cette destruction.

1° Destruction de l'albumine. — On sait que pour 1 gramme d'azote urinaire il y a destruction intra-organique de 6gr,737 d'albumine (albumine élaborée de BOUCHARD) qui correspondent à environ 30 grammes de chair musculaire.

L'albumine détruite peut provenir soit des aliments, soit de l'albumine des tissus; celle-ci peut être l'albumine des protoplasmes, des muscles, ou l'albumine circulante des plasmas, ou encore les nucléo-albumines des noyaux des cellules et surtout des globules blancs. Les nucléo-albumines conduisent surtout à l'acide urique (voir plus haut) ; nous verrons plus loin les modifications pathologiques de l'excrétion urique. Quant à l'albumine circulante, elle persiste en général au même taux, ou du moins ses variations n'ont pas été spécialement étudiées.

Nous visons surtout ici la destruction *de l'albumine fixe*, l'élément actif dont BOUCHARD a pu dire : elle seule vit et elle détruit ce qui ne vit pas et aussi ce qui vit. C'est elle seule qui fabrique l'urée, l'acide carbonique et l'eau, et, pour l'urée qui nous occupe plus particulièrement, elle la fabrique en partie avec la matière azotée circulante, en partie à ses propres dépens ».

La haute signification de l'azoturie est donc d'être l'indice et la mesure de l'activité nutritive et de la destruction des protoplasmas.

2° Qualités de cette destruction. — Comme l'indique BOUCHARD, il faut connaître non seulement la quantité d'albumine détruite mais la perfection, la qualité de cette destruction.

La dislocation de la molécule albumine aboutit en effet à

l'azote urinaire sous différentes formes de produits azotés et par deux transformations essentielles.

L'albumine se transforme dans l'organisme soit plus ou moins directement en urée, acide carbonique et eau, en passant par l'ammoniaque ; soit encore en urée mais avec production soit de glycogène, soit de graisse lesquels aboutiront à l'acide carbonique et l'eau. L'urée est donc toujours l'aboutissant ultime de la dislocation de l'albumine. Mais à côté de l'urée nous pouvons avoir l'ammoniaque, l'acide urique, les bases xanthiques qui sont compris dans le chiffre de l'azote total. On considère que la nutrition est d'autant plus parfaite que la quantité d'urée est plus forte dans l'azote total. La nutrition est dite imparfaite quand elle aboutit à la formation des autres corps azotés. On peut donc apprécier la qualité de la désassimilation albuminoïde de la façon suivante.

a. *Coefficient azoturique.* — C'est le rapport de l'urée à l'azote total : $\frac{AzU}{AzT}$ qui est normalement égal à 85 p. 100. p. 100 d'azote total, il y a 85 d'azote uréique et 15 d'azote ammoniacal urique, xanthique, etc. Ce coefficient azoturique mesure donc l'intensité des combustions et spécialement l'activité du foie (voir plus loin). Il diminue lorsque les combustions sont incomplètes ou que le foie fonctionne mal.

b. *Coefficient du carbone urinaire total à l'azote total* (Bouchard) — Ce rapport $\frac{CT}{AzT}$ varie en sens inverse du précédent. Le carbone de l'albumine s'élimine surtout par le poumon à l'état d'acide carbonique et aussi par l'intestin avec les éléments de la bile, une petite partie seulement passe par l'urine avec l'urée. C'est le foie qui fait ce partage entre l'azote et le carbone ; si la nutrition générale et le fonctionnement du foie sont insuffisants les transformations s'arrêtent à des corps contenant plus de carbone que l'urée. La quantité du carbone urinaire est donc en raison inverse de celle de l'urée ; elle augmente avec le mauvais fonctionnement du foie et avec l'imperfection de la transformation de l'albumine en glycogène ou graisse lesquels se brûlent complètement pour donner l'acide carbonique. Quand le foie fonctionne bien et que la décomposition de l'albumine

est correcte il y a beaucoup d'azote et peu de carbone urinaire, et le rapport $\frac{CT}{AzT}$ est faible tandis que le coefficient azoturique $\frac{AzU}{AzT}$ est élevé. Pour BOUCHARD $\frac{CT}{AzT}$ varient en sens inverse de l'activité hépatique tandis que $\frac{AzU}{AzT}$ varient dans le même sens.

De plus, la molécule urée est beaucoup plus petite et beaucoup *moins toxique* que les autres produits azotés à molécule plus grosse ; une forte proportion de carbone urinaire indiquera donc : une diminution relative de l'urée, une augmentation des corps précurseurs de l'urée, une augmentation de la toxicité urinaire, et en somme une nutrition moins parfaite dont les produits sont arrêtés à des formes contenant plus de carbone que l'urée. Pour BOUCHARD le chiffre normal de $\frac{CT}{AzU}$ est 87 p. 100.

c. *Rapport de l'azote excrété à l'albumine fixe des tissus.* — C'est là un point fort important, mis en lumière par BOUCHARD. Moins il y aura dans un organisme d'albumine fixe, c'est-à-dire de matières actives, plus l'excrétion de l'azote (en dehors de la question de l'alimentation) indiquera une consomption rapide des tissus. On détermine l'albumine fixe d'après les tableaux dressés par BOUCHARD en tenant compte de l'âge, du poids et de la taille du sujet, du segment anthropométrique (voir plus haut). Le rapport de l'azote excrété à l'albumine fixe, sert à mesurer la proportion de l'albumine constitutive du sujet qui se détruit en un temps donné.

§ 2. — PATHOGÉNIE DE L'AZOTURIE

La signification pathologique de l'azoturie va être étudiée logiquement en suivant le *cycle intraorganique de l'azote*. Ce cycle est le suivant : provenant de l'*alimentation* ou de l'albumine fixe ou circulante des tissus, la molécule albumine marche vers l'*urée* grâce au fonctionnement du *foie* : de cet organe elle passe dans le sang (azotémie), et s'élimine par le rein. Nous allons étudier tous ces stades et les causes successives de l'azoturie.

1° Variations par l'alimentation. — Nous avons vu que l'équilibre azoté est obtenu par la ration d'entretien normale. Lorsque l'azote éliminé est supérieur à l'azote ingéré il y a appauvrissement de l'économie en albumine (6,73 d'albumine pour 1 gramme d'azote). Dans les cas d'inanition pure, l'excrétion azotée se maintient au même taux et il y a destruction d'albumine fixe. On voit qu'une azoturie normale peut s'accompagner d'une désassimilation exagérée ; ce qu'il y a d'important c'est le rapport de l'azote urinaire à l'azote alimentaire ; ce n'est qu'en cas d'adaptation lente de l'organisme à une nourriture insuffisante que le taux de l'azote baisse légèrement au-dessous de la normale (tisseurs saxons). En cas d'alimentation azotée surabondante l'organisme commence par faire un gain d'albumine, mais rapidement la désassimilation azotée augmente la proportion de la suralimentation et tout l'azote ingéré passe dans les urines. Pour un homme de 70 kilogrammes, la ration alimentaire normale d'albumine est de 70 grammes environ ; elle peut être portée jusqu'à 200 grammes sans rupture de l'équilibre azoté, c'est-à-dire que l'urine excrétera tout l'azote des aliments et jusqu'à 68 grammes d'urée par jour. On sait que dans ces cas, la dépense des calories reste la même et que l'organisme économise les graisses ou les hydrocarbonés lorsqu'il est soumis à cette surabondance d'alimentation azotée. Mais cette hyperazoturie alimentaire qui existe à un degré moindre chez les gros mangeurs n'est certainement pas sans inconvénients et nous touchons ici aux frontières des états pathologiques. En effet le travail du foie et du rein augmente pour cette production anormale d'urée ; de plus, dans un organisme constamment surchargé de matériaux extractifs azotés la désassimilation tend à devenir imparfaite, à ne plus aboutir à l'urée, à donner des produits anormaux et toxiques.

Chez les convalescents, ou après l'inanition, une ration azotée même exagérée ne produit pas la même hyperazoturie. Il est remarquable que dans ces cas l'organisme fixe avec énergie le surplus d'albumine (Muller, Klemperer). C'est ce qui se passe après les hémorragies abondantes, les pyrexies en général, la fièvre typhoïde, etc. Cette fixation d'albumine se fait surtout

avec une ration alimentaire comportant un supplément d'albumine accompagnant une quantité suffisante de graisses ou d'hydrocarbonés pour couvrir d'autre part la dépense en calories. Dans certaines maladies chroniques (syphilis, tuberculose) les gains d'albumine sont médiocres c'est surtout le tissu graisseux qui peut augmenter mais non le tissu musculaire.

2° Variation de l'azoturie par désassimilation exagérée. — La désintégration exagérée de l'albumine fixe, avec hyperazoturie, peut être produite par les maladies générales ou peut revêtir une forme essentielle.

a. *Maladies générales.* — L'hyperazoturie est très fréquente *dans le diabète* sucré : 40 fois p. 100 diabétiques d'après Bouchard, et peut être très élevée (jusqu'à 163 grammes d'urée chez un malade de Furbringer). Elle n'est pas absolument constante ; elle existe surtout dans le diabète maigre et pancréatique ; dans ces cas elle semble liée à l'histolyse des tissus, à la désintégration des albuminoïdes destinés à se transformer en sucre pour couvrir les déperditions de celui-ci. L'azoturie du diabétique peut être due à la transformation directe de l'albumine en ammoniaque et urée ou bien en glycogène et urée. Dans le diabète gras, d'après Bouchard, l'azoturie n'est pas fonction de la glycosurie et n'indique pas une surproduction de sucre (voir 577 p.). Il ne faut pas penser non plus qu'elle soit dépendante de la polyphagie car elle persiste avec une ration ordinaire. Elle provient de la destruction de l'albumine fixe des tissus. La conclusion la plus immédiate est qu'il faut donner aux diabétiques azoturiques une ration alimentaire capable d'économiser l'albumine des tissus. On sait que ce sont surtout les graisses qui ont vis-à-vis de l'albumine un pouvoir d'épargne considérable, d'où l'indication des graisses chez les diabétiques (Prout, Bouchardat, Bence-Jones, Lépine).

Gouraud a cherché les variations de l'uréogénie sur l'influence de la glycogénie alimentaire provoquée. L'urée serait tantôt diminuée, tantôt augmentée pendant la période glycosurique ; la diminution serait un signe d'atteinte de la cellule hépatique,

l'augmentation un signe d'hyperexcitabilité de cette cellule. Le rapport $\frac{Az\ U}{Az\ T}$ est ordinairement élevé dans le diabète.

b. *Hyperazoturie essentielle ou diabète azoturique.* — Dans ce cas le chiffre de l'urée est souvent élevé et peut aller jusqu'à 100 grammes. On peut trouver dans l'urine de la xanthine, de la créatine et une quantité de matières extractives fort élevée (jusqu'à 89 grammes). Il n'y a pas ici de glycosurie mais on observe de la polyurie et de la polyphagie. L'affaiblissement, les troubles généraux du système nerveux et une cachexie rapide indiquent bien la destruction rapide de l'albumine.

En 1872, Bouchard a signalé l'azoturie sans polyurie. Elle s'accompagne de troubles nerveux surtout hypochondriaques et de perte d'appétit. Il y a donc à la fois insuffisance d'alimentation et destruction rapide des tissus ; c'est une azoturie autophagique rapide.

c. *Hyperazoturie dans les maladies infectieuses.* — Au cours des infections et de la fièvre, l'élimination totale de l'azote augmente sous ses deux formes d'urée et d'acide urique. Ce dernier croît proportionnellement plus que l'urée. A la convalescence il y a une élimination encore plus marquée puis le taux baisse au-dessous de la normale pour y revenir après la guérison. (Voir combustion dans la fièvre, page 903.)

3° Variations de l'azoturie dans les maladies hépatiques. — Le foie étant le grand producteur de l'urée et de l'acide urique aux dépens de l'ammoniaque, tout ce qui entrave sa fonction aboutira à l'hypoazoturie et réciproquement.

L'hypoazoturie est un excellent signe de lésions graves du foie ; elle existe principalement dans l'atrophie jaune aiguë de l'intoxication phosphorique, dans les angiocholites radiculaires et autres infections généralisées du foie, dans les abcès, dans le cancer du foie, dans les cirrhoses atrophiques surtout à la dernière période.

Dans tous ces cas le coefficient $\frac{Az\ U}{Az\ T}$ diminue, alors que le rapport $\frac{CT}{Az\ T}$ augmente.

L'hyperazoturie est au contraire une conséquence de l'hyperfonctionnement hépatique qui se voit dans certaines cirrhoses hypertrophiques.

4° Variations de l'azoturie avec l'élimination rénale. — L'état du filtre urinaire, que nous avons supposé sain dans tous les cas précédents, entraîne fréquemment de l'hypoazoturie, quelquefois de l'hyperazoturie relativement aux substances azotées ingérées. C'est surtout dans les néphrites parenchymateuses où le filtre est percé (Bard) que l'urée s'élimine au moins normalement. L'hypoazoturie est le cas le plus fréquent et existe surtout dans les néphrites atrophiques ; la diminution de l'urée est un signe d'aggravation.

L'urée et les autres matériaux azotés s'accumulent alors dans le sang et donnent de l'azotémie. Les anciens auteurs ont décelé l'urée en abondance dans le sang des brightiques. Debove et Dreyfus, Quinquaud trouvent le chiffre énorme de 4 grammes d'urée par litre de sang ; d'autre part Wurtz et Berthelot trouvent une proportion normale dans le sang de certains urémiques. Widal, Achard, Strauss ont également constaté l'augmentation fréquente de l'urée du sang des brightiques.

Pour Achard il s'établit un phénomène de compensation par les tissus ; pour Widal l'urée demeure presque totalement dans le sang avec les autres substances d'excrétion azotée. Widal et Roxcheze ont étudié le rapport entre l'azote uréïque et l'azote total non albuminoïdique : le rapport normal oscille autour de 80 p. 100 ; il persiste à ce taux chez les brightiques qui ne font pas de rétention azotée, alors que chez les azotémiques le rapport peut atteindre 92 et 96 p. 100, avec jusqu'à 4 grammes d'urée dans le sang. L'acide urique et l'ammoniaque augmentent beaucoup moins que l'urée dans le sang des azotémiques ; le rapport de l'azote urique et de l'azote ammoniacal à l'azote total du sang diminue donc à mesure que s'accentue l'azotémie et par conséquent en sens inverse de l'urée. Le bon fonctionnement du foie semble être une des conditions de l'intensité de l'azotémie ; l'urée terme ultime de la destruction intra-organique de l'albumine ne peut être transformée par lui, mais les autres substances

azotées du sang, par exemple l'ammoniaque, peuvent être reprises par le foie pour se transformer en urée.

§ 3. — Uricémie, uraturie, goutte

On entend par uricémie l'augmentation de l'acide urique dans le sang ; par uraturie, son augmentation dans l'urine.

Quelle que soit la théorie acceptée sur la pathogénie de la goutte il est certain qu'il y a un rapport entre cette maladie et l'uricémie.

L'uricémie se rencontre dans divers états pathologiques : saturnisme, néphrites, pneumonie, emphysème, mais nulle part elle n'est aussi constante que dans la goutte. Quant à l'excès d'élimination urinaire d'acide urique on le rencontre au maximum dans la leucocythémie ; mais ces données sont d'acquisition récente et c'est dans l'histoire de la goutte que l'on trouve les premières données au sujet de l'uricémie. Comme l'indique l'intéressant ouvrage de Delpeuch tous les médecins de l'antiquité et jusqu'au XVIIIe siècle ont eu une conception de la pathogénie de la goutte et des maladies arthritiques se rapprochant beaucoup des théories modernes sur le ralentissement de la nutrition. Les anciens supposaient une matière peccante encombrant l'organisme, et celui-ci mettait en œuvre toute une série de réactions pour s'en débarrasser ; ils avaient déjà vu l'importance de l'excès d'alimentation par rapport au travail fourni, amenant comme un encrassement de l'organisme ; ils avaient vu l'importance des réactions des organes pour éliminer ces substances nuisibles, et les changements survenant dans le fonctionnement et dans les rapports de ces organes amenant les suppléances morbides et les métastases. Les accès aigus au cours des maladies chroniques, tels que l'accès de goutte témoignaient pour eux d'une sorte de défense du corps tout entier : le corps de l'homme disait Hippocrate est son propre médecin.

C'est au XVIIIe siècle que Scheele découvrit l'acide urique et que Tennant et Wolaston en 1787 montrèrent que les concrétions des tophus de la goutte sont formées par de l'urate de soude. L'hypothèse d'un excès d'acide urique dans le sang fut acceptée

partir de ce moment. En 1848, GARROD établit nettement par ses expériences bien connues (procédés du fil, analyse des urines) trois faits essentiels : 1° l'excès d'acide urique dans le sang des goutteux (uricémie) ; 2° la présence d'urate de soude dans les humeurs au niveau de l'inflammation goutteuse ; 3° la diminution de l'excrétion d'acide urique par les reins au moment de l'accès de goutte.

Mais l'accord n'est pas fait à l'heure actuelle sur les conditions de production de l'uricémie, de l'uraturie, sur le rôle du rein ou des autres organes dans la pathogénie de la goutte : l'examen détaillé de ces différentes théories nous montrera tout au moins les principaux éléments pathogéniques de la goutte et par analogie de toute une série des maladies dites arthritiques.

A) — DONNÉES CLINIQUES, ANATOMIQUES ET CHIMIQUES POUR LA PATHOGÉNIE DE LA GOUTTE

1° **Données cliniques**. — La goutte est une maladie chronique au cours de laquelle se manifestent des poussées aiguës qu'on appelle les accès de goutte. Dans l'intervalle des accès le malade demeure toujours goutteux et présente ce qu'on peut appeler les petits accidents de la goutte qui finissent par conduire à la cachexie goutteuse.

Les *manifestations chroniques* de la goutte sont les tophus et les arthrites sèches, des altérations viscérales importantes telles que la néphrite, l'aortite goutteuse ; des altérations de la peau (eczéma, psoriasis) ; des troubles nerveux, soit périphériques (sciatique, névralgie cardiaque), soit centraux (neurasthénie, vertiges, fausse épilepsie d'origine goutteuse). Tous ces accidents conduisent à la cachexie goutteuse, et la mort survient, soit par simple évolution de celle-ci, soit par des maladies associées (diabète, cancer), soit par des complications (néphrite, angine de poitrine, etc.). On voit donc que la goutte est bien une maladie générale constitutionnelle et où il était tout naturel de rechercher une cause dépendant d'un trouble général de la nutrition.

Quant aux *accès de goutte* ce sont des périodes aiguës au cours de l'état chronique. Chez l'arthritique prédisposé, après une

période prémonitoire marquée par des accidents variés (migraines, dyspepsie, congestion du foie, épistaxis, phénomenes nerveux divers) survient brusquement l'accès aigu. Celui-ci est caractérisé par une arthrite aiguë localisée généralement au gros orteil, entraînant une douleur intense, de la turgescence des veines de la région, de l'œdème au même point avec rougeur diffuse et violacée et desquamation consécutive, par des troubles généraux (troubles nerveux pouvant aller jusqu'au délire, embarras gastro-intestinal, et fièvre sur l'importance de laquelle a insisté M. Bouchard).

Nous avons là un des plus beaux types de réaction aiguë de l'organisme au cours d'un processus chronique.

Une forme spéciale de la goutte est la *goutte saturnine* déjà vue par Garrod. Elle se produit chez les sujets intoxiqués depuis longtemps par le plomb ; l'accès éclate sans phénomènes prémonitoires, il est multi-articulaire ; il y a tendance rapide à la chronicité ; les tophi sont exceptionnels bien que les lésions articulaires soient fréquentes ; la néphrite est plus précoce que dans la goutte vraie et conduit rapidement à l'urémie terminale.

L'*étiologie* de la goutte est celle de la plupart des maladies du même groupe : alimentation surabondante, vie sédentaire, travail musculaire restreint. L'hérédité a une action des plus nettes : Garrod l'a notée dans la moitié des cas, Lecorché dans 73 p. 100 des cas et M. Bouchard dans 44 p. 100.

L'étude des affinités morbides a bien montré à M. Bouchard les parentés de la goutte. Parfois c'est la goutte sous sa forme classique qui se transmet de génération en génération : Garrod cite comme exemple sa famille où pendant quatre siècles l'aîné était régulièrement frappé de goutte. Le plus souvent ce sont les maladies du groupe arthritique qui se succèdent soit chez le même sujet, soit héréditairement (lithiase biliaire, gravelle, obésité, diabète, etc.).

Ce n'est que dans la goutte saturnine que nous ne trouvons pas l'influence de l'hérédité ou du terrain arthritique, mais seulement celle des intoxications (saturnisme, alcoolisme). Ceci montre qu'il y a bien à la base du processus goutteux une

influence toxique qu'elle soit d'auto-intoxication ou d'origine exogène.

2° **Données anatomiques et chimiques.** — Les seuls points que nous retiendrons sont ceux qui importent pour la pathogénie.

a. *Tophus.* — Le tophus goutteux est formé principalement de biurate de soude ; il siège dans le tissu cellulaire péri-articulaire. Il y a en ce point comme une précipitation due pour Lécorche à la transformation de l'urate neutre en biurate insoluble.

b. *Arthrite déformante.* — Il y a altération du cartilage et des frangés synoviales, ou plutôt infiltration de ces éléments par les urates, toujours par une sorte de phénomène de précipitation. Ce n'est que tardivement que survient l'arthrite sèche et déformante avec lésion réelle des surfaces articulaires.

c. *Acide urique du sang.* — Garrod a établi la réalité de l'uricémie. On discute sur la question de l'état de l'acide urique dans le sang où il ne peut exister à l'état libre. Pour Lécorché il existe à l'état d'urate neutre, car les biurates, étant acides et peu solubles, ne pourraient circuler dans le sang sans se précipiter. Précisément Lécorché pense que c'est à la précipitation des urates neutres solubles en biurates insolubles qu'est due la formation des tophi et des infiltrations articulaires. Pour W. Roberts l'acide urique circulerait dans le sang sous la forme toute spéciale de quadri-urate lequel formerait lui-même du biurate qui se précipiterait lorsqu'il serait en trop grande quantité dans les humeurs.

Le phénomène le plus intéressant établi par Garrod est que pendant l'accès il n'y a pas d'urate de soude dans les humeurs au niveau du tophus tandis qu'il y en a loin de celui-ci. Il y aurait une sorte de rétention locale des urates au point lésé.

d. *Urologie.* — Garrod pensait que l'acide urique est diminué dans l'urine des goutteux ; d'où sa théorie rénale de la goutte. Pfeiffer, Luff ont fait des analyses confirmatives. Lécorché admet que les urines des goutteux contiennent un excès d'acide urique et d'urée dans la période prémonitoire des accès ; pen-

dant les jours précédant l'attaque, et au début de celle-ci. La quantité d'urine, d'azote excrété, et surtout d'acide urique diminueraient; enfin, au bout de l'accès, cette excrétion deviendrait supérieure à la normale. M. Bouchard par des analyses soigneuses a trouvé des chiffres d'acide urique oscillant entre 0gr,40 et 1gr,50 c'est-à-dire égaux ou supérieurs à la normale, dans la période intercalaire des accès.

Cette question de l'excrétion urique est indépendante de celle de l'uricémie; il faut tenir compte de la perméabilité rénale; beaucoup d'auteurs depuis Garrod pensent que c'est précisément la diminution de celle-ci qui amènerait la saturation de l'organisme en urate et par là l'accès de goutte. Les faits de goutte saturnine avec néphrite et urémie précoce viendraient à l'appui de cette théorie rénale.

B) — Théories pathogéniques de la goutte

D'après les faits que nous venons de résumer, et selon l'importance donnée à chaque élément les explications ont varié. On a tenté d'expliquer surtout trois choses : l'uricémie, la précipitation des urates au niveau des articulations et le processus général des troubles de la nutrition.

1° Origine de l'uricémie. — On l'attribue en général à l'excès d'une alimentation surtout animale. C'est une condition importante mais non indispensable (goutte saturnine des sujets débilités et mal nourris, goutte du pauvre à opposer à celle du riche), ni nécessaire, ni suffisante (la goutte ne se produit pas chez tous les gros mangeurs).

On a pensé pendant longtemps que l'uricémie dépendait d'*oxydations incomplètes* laissant les transformations de l'albumine au stade urique. Il est certain que l'oxydation de l'acide urique conduit à l'urée ; mais il n'est pas certain que l'urée ait toujours comme corps prémonitoire l'acide urique (voir p. 540 les objections physiologiques à cette théorie).

Une théorie nouvelle soutenue surtout par Horbaczewski tend à faire venir l'acide urique des *nucléines* et non de la

désassimilation des albuminoïdes en général (voir p. 547). Aussi, se basant sur les rapports entre l'acide urique et les corps xanthiques, a-t-on émis l'hypothèse que les substances qui intoxiquent le goutteux seraient les bases alloxuriques, corps voisins de l'acide urique. Celles-ci auraient été trouvées par Kolisch dans l'urine des goutteux ; elles pourraient déterminer des lésions du rein entraînant la diminution d'excrétion soit de ces bases, soit de l'acide urique. Weintraud a confirmé ces faits, mais ils ont été contredits par Schmoll, His, Laquer et Mafatti.

Etant donné le *rôle du foie* dans la production de l'acide urique et la fréquence des troubles hépatiques variés associés fréquemment à la dyspepsie goutteuse, on a considéré la goutte comme une maladie due à une perturbation fonctionnelle du foie (Murchison, Harley, Dyce-Duckworth).

Mais c'est la *pathogénie rénale* qui a été le plus souvent soutenue. La diminution de l'excrétion d'acide urique, soit par troubles fonctionnels, soit par lésions du rein, serait la véritable cause de la rétention d'acide urique et par conséquent de tous les accidents consécutifs. Pour Garrod, c'est une insuffisance fonctionnelle du rein, qui provoque l'attaque de goutte aiguë et c'est une lésion chronique des reins qui fait la goutte chronique ; et dans l'intoxication saturnine, c'est le même processus qui conduirait à cette forme spéciale de la goutte. Luff soutient également cette théorie. On peut répondre que les lésions rénales sont consécutives à l'intoxication goutteuse ou tout au moins parallèles à l'intoxication générale qui produirait à la fois la goutte et la néphrite.

Enfin Cullen, Liveing, Latham et surtout Dyce-Duckworth admettent bien à la base un vice de nutrition, un fonctionnement imparfait de certains organes (foie et reins), mais font intervenir un désordre du système nerveux, soit pour produire les troubles nutritifs, soit pour provoquer le paroxysme de l'accès aigu par inhibition temporaire de l'excrétion rénale.

L'exposé de théories aussi différentes montre combien est encore obscur le déterminisme de la goutte et même de l'uricémie.

2° Causes de la précipitation et du dépôt des urates. —

Etant donnée l'uricémie qui existe dans d'autres maladies que la goutte (pneumonie, néphrite, etc.) pourquoi les urates se précipitent-ils au niveau des jointures dans celle-ci ?

Une expérience élégante de PFEIFFER a voulu éclaircir cette question. En filtrant comparativement sur de l'acide urique cristallisé une urine normale et une urine de goutteux l'auteur constate que la première dissout et entraîne de l'acide urique du filtre, alors qu'au contraire celle du goutteux abandonne au filtre une partie de son acide urique. Celui-ci serait donc dans l'urine de ces malades sous une forme faiblement combinée qui rend sa précipitation plus facile in vitro ; de même un état spécial de l'acide urique du sang permettrait la précipitation. MENDELSOHN a vu que l'urine des goutteux possède des substances qui empêchent l'acide urique d'y rester dissous : en effet des solutions d'acide urique par des corps tels que la pipérazine sont précipitées par l'addition d'urine des goutteux.

Quant à la localisation des précipités uratiques qui se font exclusivement dans le tissu conjonctif, les cartilages, les tendons et les ligaments, alors qu'on ne les rencontre pas dans le muscle et dans les parenchymes, on a cherché à ces phénomènes diverses explications. Les cellules du cartilage sont considérées par GARROD, CORNIL et RANVIER, CHARCOT, RINDFLEISCH comme des centres de cristallisation de l'acide urique ; pour certains auteurs (CORNIL et RANVIER, EBSTEIN) il faudrait une altération préalable des tissus, des cartilages pour produire la précipitation de l'urate de soude ; pour EBSTEIN il s'agirait d'une nécrose qui précéderait les dépôts uratiques, la formation des tophi et des lésions articulaires.

Pour ROBERTS, c'est à la présence des sels de sodium du sang et de certains tissus qu'il faudrait attribuer la précipitation des urates, le biurate de soude est dix fois moins soluble dans le sang que dans l'eau à la même température à cause de la présence des sels de soude ; et les tissus connectifs, la synoviale seraient très riches en sodium et favorables à la précipitation des sels uratiques.

Enfin on a invoqué la diminution de la circulation et de la nutrition locales pour expliquer les dépôts de la goutte ; c'est pour

cela que le gros orteil exposé aux chocs, au froid et peu vascularisé, et que l'hélix du pavillon de l'oreille sont des sièges de dépôts tophacés.

3° Troubles de nutrition comme causes essentielles du processus goutteux. — Entrevue déjà par les anciens, la théorie attribuant la goutte à des troubles généraux de la nutrition a été précisée et soutenue par M. Bouchard. Elle permet de tenir compte de tous les éléments précédents : rôle de l'alimentation, de l'hérédité, de l'uricémie, des troubles du foie et du rein. L'argument le plus important est celui de l'hérédité de la goutte; il n'y a qu'une perturbation générale de la nutrition des cellules qui puisse se transmettre de génération en génération et pendant des centaines d'années comme cela se voit pour la goutte. De plus, l'étude des affinités morbides a montré que la goutte est de la même famille que les autres maladies par ralentissement de la nutrition, par exemple l'obésité et le diabète. La démonstration de la nutrition retardante ayant été faite par M. Bouchard pour le diabète, s'applique également à la goutte. Il s'agit d'un trouble général de fonctionnement des cellules, héréditaire le plus souvent, et aboutissant à la formation en trop grande abondance de déchets, de matériaux imparfaitement élaborés. L'uricémie qui en est la manifestation immédiate, combinée aux troubles du fonctionnement du foie, du rein et du système nerveux, aboutit à la maladie générale avec paroxysmes aigus qu'est la goutte. Secondairement, par suite de cette accumulation de corps toxiques dans l'organisme, surviennent des altérations viscérales (aortite, néphrite, etc.) qui compliquent et souvent terminent la scène morbide. Il y a là toute une échelle d'auto-intoxications successives commandées les unes par les autres et à l'origine desquelles est évidemment un trouble de la nutrition générale. Accidentellement, une intoxication d'origine exogène (saturnisme, alcoolisme) peut, même sur un terrain non prédisposé, remplacer l'auto-intoxication primitive et produire une forme spéciale de goutte (goutte saturnine).

CHAPITRE III

TROUBLES D'UTILISATION DU GLYCOGÈNE

GLYCÉMIE. GLYCOSURIES. DIABÈTES

Le glycogène est, après l'albumine, la substance indispensable à la nutrition et au fonctionnement des organes. Pour M. Chauveau, c'est essentiellement la substance productrice d'énergie et de chaleur et la seule forme sous laquelle les autres aliments produisent énergie et chaleur puisqu'ils se transforment tous pour cela en glycogène (voir p. 517).

Le glycogène est formé par le *foie* qui est en même temps le *producteur* et le *régulateur* de la glycogenese et de la glycémie. Les célèbres expériences de Claude Bernard sur le foie lavé, sur les dosages du glycogène dans le foie et du sucre dans la veine porte et les veines sus-hépatiques l'ont établi : le foie arrête le sucre qui vient de l'intestin, le transforme en glycogène et ne livre ce dernier au sang que selon les besoins de l'organisme. La régulation se fait sous l'influence du système nerveux (voir p. 574).

Le glycogène du foie provient de trois sources : les sucres et hydrocarbonés apportés par la veine porte, les substances albuminoïdes et les graisses des tissus. Nous avons vu que les matières azotées se transforment en glycogène avec formation d'urée ; et que cette transformation des albumines alimentaires exige une dépense d'énergie supérieure à celle de la transformation des hydrocarbonés ou des graisses (Chauveau).

Les graisses sont des réserves potentielles de l'organisme et proviennent soit des graisses de l'alimentation, soit des hydrocarbonés ou de l'albumine en excès. Elles-mêmes se transforment en glycogène et ne sont utilisées que sous cette forme

Le glycogène du foie, forme de réserve immédiate de l'énergie; est transformé en sucre et versé dans le sang selon les besoins; ce sucre, forme circulante de l'énergie, est brûlé principalement dans le muscle où il donne de la chaleur et de l'énergie, et des déchets : eau, acide carbonique, acide lactique, etc...

Le sang contient normalement 1gr,5 environ de sucre par litre (glycémie normale) et ce sucre est tout entier utilisé et ne passe pas par les urines.

Chez un sujet bien nourri ou au début de l'inanition et possédant encore des réserves abondantes de graisses et d'albumine qui pourront se transformer en glycogène, celui-ci se reforme continuellement dans le foie au fur et à mesure de sa destruction ; si un tel sujet est sacrifié on trouve son foie abondamment pourvu de glycogène. Au contraire, dans l'inanition prolongée, à la fin des maladies cachectisantes, on ne trouve que peu ou pas de glycogène dans le foie, car tout a été consommé et les réserves de graisse été épuisées.

MM. Lacassagne et Martin ont proposé d'utiliser ce fait pour les recherches médico-légales sur la cause de la mort d'un sujet. On trouve du glycogène dans le foie, plus ou moins abondant lorsque la mort est survenue brusquement, en pleine santé, ou à la suite d'une courte maladie aiguë. Au contraire on ne trouverait pas de glycogène dans les cas de mort par inanition et à la suite des longues maladies avec inanition. Entre ces deux extrêmes se placent des cas intermédiaires où le foie possède encore du glycogène malgré une longue inanition, lorsque les réserves étaient suffisantes pour en produire encore.

ARTICLE PREMIER

GLYCOSURIES (NON DIABÉTIQUES)
UTILISATION DES SUCRES

Lorsque le sucre du sang passe dans les urines, il y a *glycosurie*. A l'état normal la glycémie est d'environ 1,50 de sucre pour 1000 de sang artériel. Si le taux du glycogène tombe au-

STRAUSS classe ainsi les sucres d'après la facilité de leur apparition dans l'urine : 1° galactose ; 2° glycose ; 3° saccharose ; 4° lactose ; 5° lévulose.

b. *Valeur et critique de la glycosurie alimentaire.* — C'est COLRAT (de Lyon), qui signala le premier l'épreuve clinique de la glycosurie alimentaire, la considérant comme un signe d'obstruction de la veine porte. HANOT, ROGER montrèrent bientôt que la glycosurie alimentaire, était sous la dépendance d'une altération de la cellule hépatique. Les travaux critiques de LINOSSIER et ROQUE, ACHARD et ses élèves, STAUSS en Allemagne, vinrent ébranler cette dernière hypothèse, montrant qu'il faut tenir compte, en plus du foie, du facteur intestinal, de la consommation du sucre par les tissus, du rôle du système nerveux. En effet, dans la glycosurie alimentaire, le sucre avant d'arriver dans l'urine subit successivement toutes ces influences. L'intestin dédouble plus ou moins vite les bioses et absorbe plus ou moins lentement les monoses directement introduites ou produites par le dédoublement. L'action glycolytique des tissus, régie par le pancréas, le système nerveux, etc., ou mieux, la capacité d'utilisation du sucre, varie en dehors de toute altération du foie; elle peut à elle seule empêcher ou produire la glycosurie. Par conséquent, 1° les altérations du foie peuvent exister sans glycosurie alimentaire si la glycolyse des tissus est normale ; BENVENUTI a même constaté que la glycosurie alimentaire est aussi difficile à obtenir chez un chien porteur d'une fistule d'Eck, c'est-à-dire dont le sang porte passe directement dans la veine cave sans traverser le foie, que chez un chien sain ; contrairement à l'opinion de ROGER et HANOT, les résultats négatifs de l'épreuve de la glycosurie alimentaire ne peuvent permettre de conclure à l'intégrité de la cellule hépatique ; 2° la glycosurie alimentaire peut exister en dehors des altérations du foie. LINOSSIER et ROQUE l'ont rencontré chez un grand nombre de sujets dont le foie est sain ou sous l'influence d'un trouble hépatique insignifiant. Aussi LEPINE, CHARRIN se rallient à l'opinion de LINOSSIER et ROQUE contre celle de ROGER, HANOT, GILBERT et CARNOT et pensent que la glycosurie alimentaire est sous la dépendance d'autres facteurs que l'état de la cellule hépatique, que sa valeur est fort discutable.

qu'elle ne doit être employée en clinique qu'avec prudence et réserve.

ARTICLE II

DIABÈTES SUCRÉS

Le symptôme capital et nécessaire du diabète sucré, c'est la glycosurie : « C'est un symptôme constant ou habituel et souvent continu avec des exacerbations et des rémissions quotidiennes, périodiques » (Bouchard). La glycosurie diabétique est d'abord moins forte ou même absente le matin, elle reparaît ou augmente après un repas, puis, d'abord exceptionnelle, intermittente, elle devient constante et continue. « Il n'y a pas de diabète dont la glycosurie n'ait été intermittente » (Bouchard).

Cependant la maladie chronique, le diabète, existe chez le sujet même aux moments où la glycosurie est absente. Tout ceci montre : qu'il y a une transition insensible entre les glycosuries passagères et les diabètes ; mais que « la glycosurie est liée d'une façon si intime au diabète qu'il ne semble pas possible de se faire une idée de la nature de la maladie si l'on n'est pas fixé sur la physiologie pathologique du symptôme » (Bouchard). Si bien que la définition la plus large et la plus exacte du diabète est celle-ci : le diabète sucré est une glycosurie persistante.

Par conséquent, sans oublier qu'il s'agit d'une maladie générale, à déterminations multiples, on verra que les théories pathogéniques se sont surtout appliquées à déterminer les causes et le mécanisme de la glycosurie qui en est le symptôme essentiel.

§ 1. — Données préalables sur la pathogénie du diabète

Ces données indispensables sont : cliniques, étiologiques, anatomo-pathologiques et physiologiques.

1° Données cliniques. — Nous admettrons avec LANCEREAUX et LÉPINE quatre formes principales :

α) *Diabete gras des arthritiques :* forme la plus bénigne et la plus fréquente.

β) *Diabète maigre :* forme moins commune, existant surtout chez les sujets jeunes, entraînant une cachexie et une terminaison rapide avec polyurie et glycosurie très intense.

γ) *Diabètes nerveux :* soit traumatiques, soit liés à une maladie organique, soit secondaires à une névrose.

δ) *Formes indéterminées d'étiologie :* symptomatologie et marche très variable.

2° Données anatomo-pathologiques. — Pour rapprocher les lésions des formes précédentes, M. LÉPINE met en relief les données suivantes.

α) *Chez les diabétiques gras,* on ne rencontre pas de lésions de valeur certaine, ou bien une induration du pancréas avec sclérose péri-acineuse, parfois une atrophie du pancréas et ordinairement un foie volumineux.

β) *Chez les diabétiques maigres,* on trouve souvent une sclérose atrophique considérable du pancréas (LANCEREAUX), le plus souvent d'origine calculeuse. LANNOIS et LEMOINE ont montré qu'il s'agissait dans ces cas d'une sclérose intra-acineuse observée jusqu'ici seulement dans le diabète. Le cancer du pancréas (BARD et PIC), ne donne qu'exceptionnellement la glycosurie et surtout le tableau du diabète grave. Souvent on ne trouve pas de lésion.

γ) *Chez les diabétiques nerveux* les lésions sont très diverses : lésions du bulbe et du mésocéphale, tumeurs et gommes de la base de l'encéphale, tumeurs ou altérations de la pituitaire avec ou sans acromégalie.

δ) *Dans les diabetes de forme indéterminée,* on trouve les lésions les plus variables : pancréatiques, sympathiques, hépatiques (cirrhose, cholélithiase).

3° Données physiologiques. — Ce sont toutes celles qui ont trait à la *glycogénie,* à la *glycemie,* aux *glycosuries* (voir plus

haut). Nous rappelons le rôle essentiel du foie, du système nerveux régulateur et du pancréas. Le mécanisme intime de la glycogénie normale étant, comme on l'a vu, très compliqué, les causes du diabète doivent l'être aussi et la clinique le prouve assez. Toutes les causes secondes : infectieuses, toxiques, traumatiques, etc., peuvent théoriquement porter sur l'un des systèmes régulateurs de la glycogenèse et entraîner le diabète par des mécanismes multiples.

§ 2. — Théories pathogéniques du diabète

En théorie, l'excès de sucre dans le sang et la glycosurie consécutive peuvent être dus soit à un *excès de production* du sucre d'origine hépatique, soit à un *défaut de consommation*. D'autre part, on a invoqué les données physiologiques ou anatomo-cliniques, pour établir les théories nerveuse, pancréatique, etc. du diabète sucré. Certains faits (rôle indispensable du pancréas ou du système nerveux) ont même été invoqués tantôt en faveur de la théorie du trouble de production, tantôt du trouble de consommation. Aussi la physiologie pathologique du diabète, est encore incertaine et, sur bien des points, très embrouillée.

Mais deux points essentiels sont à retenir : 1° le *diabète classique est dû à un défaut de consommation du sucre* (Bouchard) ; 2° *le rôle du pancréas et celui du système nerveux sont indiscutables au moins dans certaines formes de diabète*. Nous verrons d'ailleurs qu'il n'y a pas contradiction forcée entre les principales théories et que celle de M. Bouchard s'allie facilement avec le rôle présumé du système nerveux ou des glandes.

Nous devons exposer au moins succinctement les différentes théories ; de leurs contradictions ou de leur accord se dégageront les données acquises.

1° Le diabète est-il dû à un excès de production du sucre? — C'est la théorie dite de Claude Bernard, basée sur le rôle du foie dans la production du glycogène et sur la glycosurie par piqûre du plancher du IVe ventricule. L'hyperactivité de

la cellule hépatique ou l'exagération des excitations nerveuses glyco-sécrétoires amènerait l'hyperglycémie et ses suites.

Gilbert a repris cette théorie du rôle primitif du foie. Pour lui et pour Glénard un grand nombre de diabètes seraient dus à l'*hyperhépatie*. Les principaux arguments sont d'ordre anatomique : Congestion du foie, cirrhose alcoolique, cirrhose pigmentaire, cirrhose biliaire, avec diabète. Réciproquement il y aurait des *diabètes par anhépatie*, c'est-à-dire par insuffisance hépatique : le foie serait ici insuffisant pour fixer et retenir le sucre et les hydrocarbonés alimentaires.

La plupart des partisans de la théorie nerveuse pensent aussi à un excès de fonctionnement du foie. Kaufmann a développé une théorie du même ordre associant le rôle du pancréas et du système nerveux dans l'hyperfonctionnement du foie.

Mais M. Bouchard a montré que toutes ces théories par hyperproduction de sucre ne pouvaient expliquer les cas de diabète classique avec grosse glycosurie. En effet, d'après le calcul, un diabétique au régime qui ne prend pas d'hydrates de carbone et urine 50 grammes de sucre devrait ingérer ou détruire journellement dans ses tissus 470 grammes de graisse ou 1.250 grammes d'albumine (c'est-à-dire 6 kilogrammes de viande) pour produire ce sucre, ce qui est évidemment absurde ; la polyphagie ou l'amaigrissement journalier n'arrivent jamais à de tels chiffres.

M. Lépine admet également que « les lésions ou troubles fonctionnels du foie ne peuvent que difficilement engendrer le diabète ». Nous verrons que, au contraire, la théorie *du manque de consommation* s'appuie sur des faits précis et n'est pas contradictoire avec les théories nerveuses ou pancréatiques.

2° Rôle du système nerveux dans le diabète. — Les faits en faveur de ce rôle sont : 1° les données anatomo-cliniques sur l'action des lésions nerveuses ou des névroses pour certains diabètes ; 2° les données physiologiques sur les centres et nerfs glyco-sécréteurs (expériences de Claude Bernard, de Morat et Dufourt). Le grand sympathique est glyco-sécréteur, le pneumogastrique est glyco-frénateur ; leur action sur le foie est directe et en dehors de toute modification circulatoire (Morat et

(DUROUET). Les centres sont au niveau du bulbe et de la moelle : la piqûre d'un point du plancher du IVe ventricule donne l'hyperglycémie et la glycosurie (CLAUDE BERNARD). La piqûre est excitatrice d'un centre glyco-sécréteur. Ce sont CHAUVEAU et KAUFMANN et surtout ce dernier auteur qui ont développé la théorie nerveuse du diabète par hyperproduction du sucre mais elle est étroitement liée à la théorie pancréatique que nous allons développer.

3° Rôle du pancréas dans le diabète. — Les faits anatomo-cliniques mis en relief d'abord par LANCEREAUX puis par LANCIOIS et LEMOINE sont ceux de l'atrophie scléreuse du pancréas, le plus souvent d'origine calculeuse, et produisant le diabète maigre.

Les faits expérimentaux sont les suivants : MERING et MINKOWSKY les premiers, puis LÉPINE, THIROLOIX, HÉDON produisent les principaux symptômes du diabète (polyurie, glycosurie abondante, polyphagie, autophagie, amaigrissement et mort), par l'ablation du pancréas (chez le chien et en général les vertébrés). Il faut que l'extirpation du pancréas soit totale ou presque totale. L'injection de corps gras dans les canaux excréteurs du pancréas amènent l'atrophie de l'organe (GLEY, THIROLOIX, HÉDON) mais le diabète est absent ou très léger. HÉDON l'explique par la lenteur apportée à la suppression de la glande et au développement pendant ce temps de fonctions vicariantes d'autres organes. Une expérience très probante est celle de la greffe sous-cutanée du pancréas avec ablation secondaire de la partie du pancréas restée dans l'abdomen. Cette ablation n'entraîne pas la glycosurie, mais celle-ci se produit si on enlève la greffe. De ces faits il résulte : 1° que le pancréas est nécessaire à l'équilibre glycémique normal ; 2° que cette action n'est pas due à la sécrétion externe de la glande mais bien à la suppression *d'une sécrétion interne*. M. RENAUT a montré depuis longtemps que le pancréas est une glande vasculaire sanguine ordonnée non seulement par rapport aux canaux excréteurs, mais aussi par rapport aux vaisseaux sanguins, et devant de par sa structure histologique, posséder une sécrétion interne et externe.

A. Théorie du ferment glycolytique de M. Lépine. — Le produit de sécrétion interne du pancréas dont la suppression détermine le diabète, serait un ferment glycolytique, detruisant le sucre dans l'organisme normal. Si on abandonne du sang dans un vase le glycose se détruit rapidement, cette destruction n'a plus lieu si le sang est porté à 55°, ce qui ne peut s'expliquer que par la destruction d'un ferment. On a fait à cette théorie des objections sérieuses : 1° on ne peut isoler du pancréas ce ferment glycolytique ni aucune substance dont l'action diminue le diabète (Hugounenq et Doyon) ; 2° le ferment glycolytique, existe bien dans le sang hors des vaisseaux, mais, il ne paraît s'y former qu'au bout d'un certain temps et y être excrété que par les globules blancs ; il y aurait là un phénomène cadavérique analogue à celui de la coagulation (Arthus).

B. Théorie de Chauveau et Kaufmann. — Développée d'abord par ces deux auteurs, puis surtout par Kaufmann, cette théorie ingénieuse mais compliquée, s'appuie sur les faits physiologiques relatifs à la fois au pancréas et au système nerveux. Tout d'abord dans le diabète pancréatique, il y a hyperproduction de sucre par le foie : des dosages comparatifs du glycose dans le sang artériel et le sang veineux montrent que chez les chiens dépancréatés et diabétiques il n'y a pas de diminution de la consommation de glycose; il y aurait surproduction non demandée par la fonction des organes. De même la ligature des vaisseaux du foie chez un animal diabétique amène une hypoglycémie progressive et la quantité de sucre consommée au bout d'une heure est la même que chez un animal sain ; si on lâche ensuite la ligature l'hyperglycémie primitive est bientôt rétablie. Tous ces faits prouveraient que l'hyperglycémie ne dépend pas d'un trouble de consommation mais d'un excès de production. Voici quelle serait l'action réciproque du système nerveux du pancréas sur la glycogenese et l'histolyse.

a. *Fait capital*. — Le fait essentiel, dans cette théorie, est que le pancréas a l'état normal règle la production du sucre par le foie et que le système nerveux agit d'une façon synergique sur le pancréas, le foie et les tissus pour obtenir l'équilibre glycémique

b. *Action des centres nerveux sur le foie, le pancréas et les tissus.* — Il y a deux centres (bulbaire et médullaire) ayant une action inverse et synergique sur ces organes.

Le *centre bulbaire* serait excitateur du foie (glyco-sécréteur), excitateur de l'histolyse des tissus, et frénateur du pancréas. Ce dernier étant lui-même frénateur du foie, l'action globale du centre bulbaire aboutirait à l'hyperglycémie et à l'histolyse des tissus. C'est pour cela que la piqûre du 4e ventricule donne le diabète par excitation de ce centre.

Le *centre médullaire* (renflement cervico-dorsal) aurait au contraire une action globale hypoglycémique par une triple action inverse du précédent : il serait frénateur du foie et de l'histolyse des tissus et excitateur du pancréas lequel est frénateur du foie.

c. *Action de la sécrétion interne du pancréas sur le foie et les tissus.* — Les auteurs admettaient primitivement que la sécrétion du pancréas agissait sur les centres nerveux précédents; mais comme l'énervation du foie (Hédon) n'empêche pas l'action du pancréas sur le foie, il faut rejeter cette hypothèse et admettre une action directe de la sécrétion pancréatique interne directement sur le foie et par conséquent par la voie vasculaire.

Le pancréas serait donc frénateur de la glycogenèse hépatique et de l'histolyse des tissus et ces deux organes couplés (foie et pancréas) seraient associés plus étroitement encore par l'action inverse et synergique des deux centres.

Si cette théorie du diabète est ingénieuse et basée sur des expériences positives elle a contre elle de ne s'appliquer en tout cas qu'aux faits de diabète pancréatique et de ne s'appuyer que sur l'expérimentation et non sur les cas cliniques.

C. Théorie de Pflüger. — Les vues de cet auteur vont à l'encontre de plusieurs faits classiques. Pour Minkowsky, Hédon, l'extirpation du pancréas doit être totale, ou presque totale pour amener la glycosurie persistante, et dans le cas d'ablation partielle il n'y aurait pas de glycosurie ou une glycosurie très passagère par une sorte de névrose traumatique (Minkowsky). Pour Pflüger la plupart des extirpations dites totales du pancréas ne le sont pas et c'est toujours par l'irritation nerveuse qu'agirait

l'opération : « le diabète survenant après l'extirpation du pancréas est une névrose réflexe ». Le pancréas ne serait d'ailleurs pas la seule glande dont les lésions entraînent ces troubles. MINKOWSKY a vu que l'extirpation des glandes salivaires même incomplète produit la glycosurie. FALKENBERG et KULTZ ont vu des glycosuries persistantes et même mortelles par extirpation de la glande thyroïde. PFLÜGER réunit ces faits et pense que toutes ces glandes ont une action sur le mécanisme de régulation glycogénique par leurs nerfs et que c'est l'irritation de ceux-ci transmise aux centres qui à l'état normal règle, et à l'état pathologique dérègle, la glycogenèse et la glycémie. Le pancréas n'aurait donc plus une place à part, et, plusieurs glandes consommant beaucoup de sucre collaboreraient au mécanisme de production et de régulation de ce sucre. Ces théories toutes personnelles à PFLÜGER, ne sont pas encore classiques.

On a attribué parfois un rôle à la glande pituitaire, à l'hypophyse dans la pathogénie de certains diabètes, mais il n'y a pas encore sur ce point de doctrine bien assise.

5° Le diabète est causé par un défaut de consommation du sucre (BOUCHARD). — Soutenue depuis longtemps par M. BOUCHARD cette théorie qui fait du diabète *une maladie par ralentissement de la nutrition* a été prouvée par lui d'une façon précise.

M. LÉPINE est partisan de la même explication (insuffisance de la glycolyse). La théorie de ce dernier entre dans le détail des explications du manque de formation du sucre et incrimine principalement le pancréas (voir plus haut). D'autres auteurs avaient soutenu des explications de même ordre.

REYNOSO et DECHAMBRE incriminaient une insuffisance respiratoire empêchant le sucre de se brûler dans le poumon ; mais nous savons que ce n'est pas au niveau du poumon que le sucre est consommé. MIAHLE pensait que le sucre n'est pas brûlé chez le diabétique parce que le sang est trop alcalin et BENCE-JONES invoquait un défaut de fermentation qui d'ailleurs est assez mal précisé.

Toutes ces théories prétendent expliquer le mécanisme ultime du diabète. La théorie de BOUCHARD est plus générale : d'une

part elle établit nettement le défaut de consommation du sucre, et, d'autre part, permet d'invoquer toutes les explications partielles (pancréatique, nerveuse, etc.) de ce trouble de consommation du sucre. Enfin, la théorie du ralentissement de la nutrition s'applique à toutes les maladies de la même famille. Le trouble nutritif peut porter sur la transformation intra-organique non seulement du sucre, mais encore des graisses, des matières azotées, des acides, de la cholestérine, donnant ainsi : obésité, uricémie, gravelle, lithiase biliaire, etc.

Nous avons vu que M. Bouchard démontre tout d'abord l'erreur de la théorie de l'excès de production du sucre dans le diabète, en montrant que la quantité de sucre perdue par les urines ajoutée à la quantité normale consommée supposerait une ingestion invraisemblable d'aliments ou une destruction excessive des tissus de l'organisme. On répond, dit M. Bouchard, que précisément la polyphagie et la consomption et enfin l'azoturie sont des symptômes fréquents du diabète. Mais la polyphagie est loin d'être constante dans le diabète sucré ; et le diabète gras avec conservation des muscles et de la graisse est incomparablement plus fréquent que le diabète consomptif. Quant à l'azoturie c'est un symptôme qui n'existerait que dans la moitié des cas (Bouchard) ; d'ailleurs l'azoturie la plus excessive n'approche pas de celle qui existerait si l'aptitude de consommation du sucre n'était pas diminuée et si la glycosurie était due à l'augmentation de production du sucre aux dépens de l'albumine.

Dans le même ordre d'idée Dufourt fait remarquer que le diabète aigu consomptif causé chez l'animal par l'extirpation du pancréas paraît relativement rare chez l'homme. Réciproquement des formes graves de diabète humain peuvent se présenter sans lésion du pancréas, de même que le diabète classique ou diabète gras des arthritiques. Par conséquent, même si la théorie d'excès de production du sucre d'origine pancréatique était admise, elle ne s'appliquerait qu'au plus petit nombre des cas. D'ailleurs M. Kauffmann lui-même semble admettre dans ses derniers travaux que chez les diabétiques la consommation du sucre est notablement diminuée.

4. *Démonstration directe par M. Bouchard.* — Chez un sujet

privé d'hydrates de carbone, sauf une quantité de sucre pesée on peut mesurer la quantité de sucre consommée. Pour cela il suffit d'ajouter au sucre de l'alimentation le chiffre de celui qui provient de l'organisme lui-même. Cette dernière quantité est déduite par le calcul du chiffre de la quantité d'azote urinaire en effet cet azote correspond à l'albumine détruite pour former du sucre. D'après M. Bouchard 1 gramme d'albumine correspond à 0,558 de sucre. En résumé, en l'absence d'hydrocarbonés, le sucre de l'organisme ne pouvant provenir que des matières albuminoïdes, la quantité d'azote urinaire en donnant chiffre de l'albumine détruite fournira celui du sucre produit. Chez les sujets normaux, M. Bouchard a ainsi fixé la quantité de sucre consommée aux différents âges par kilogramme du poids. Un homme de quarante ans soumis à une ingestion de sucre très élevée a pu utiliser jusqu'à 9gr,10 par kilogramme de poids, sans glycosurie. M. Bouchard a comparativement mesuré la capacité d'utilisation du sucre des diabétiques. Les chiffres trouvés ont été, par rapport à l'unité considérée comme normale : 0,10, 0,19, 0,11, 0,10, 0,42, etc. La démonstration est donc rigoureuse : chez la plupart des diabétiques il y a défaut de consommation du sucre dans l'organisme.

M. Lépine soutient *la diminution du pouvoir glycolytique des tissus* qui lui paraît dépendre : chez les arthritiques, d'un défaut originel d'activité du protoplasma ; dans le cas du diabète nerveux, d'une excitation ou du défaut du frein normal de la glycolyse ; chez les sujets présentant des lésions du pancréas et peut-être chez d'autres, d'une insuffisance de la sécrétion interne ou de l'activité propre de cet organe.

Les recherches de MM. Achard et Weil appuient cette théorie. En injectant 10 grammes de glycose sous la peau des diabétiques les auteurs ont obtenu une glycosurie qui n'existe pas chez les sujets sains dans les mêmes conditions et prouve l'insuffisance glycolytique des tissus.

c. *Critique des objections à la théorie de M. Bouchard.* — Les contradicteurs se sont appuyés sur des faits certains, principalement les deux suivants :

α) Le sucre n'étant pas utilisé par les diabétiques il devrait

avoir diminution de quantité d'oxygène et de la production d'acide carbonique ; or ces quantités sont normales chez le diabétique et le quotient respiratoire est à peu près normal.

Mais la conservation de la consommation de l'oxygène s'explique par les combustions supplémentaires effectuées à la place de celles du sucre ; le diabétique brûle moins de sucre mais davantage d'albuminoïdes et de graisse.

Dans le même ordre d'idées on voit que nombre d'oxydations se font bien chez les diabétiques : les coefficients d'oxydation du soufre et du phosphore sont plus élevés que normalement (A. Robin).

C'est possible mais cela ne préjuge rien pour l'oxydation du sucre. De même l'azoturie des diabétiques est fréquente et indique une combustion exagérée des albuminoïdes : mais c'est précisément parce que l'organisme brûle mal son sucre qu'il doit consommer davantage d'albuminoïdes.

CHAPITRE IV

TROUBLES D'UTILISATION DES GRAISSES OBÉSITÉ

L'importance des graisses comme aliments générateurs de chaleur et d'énergie permet de prévoir le rôle de leur métabolisme dans les processus pathologiques. Étudions successivement :

1° *L'utilisation normale des graisses ;*
2° *Les graisses dans divers processus morbides ;*
3° *Les graisses dans l'obésité.*

§ I. — Utilisation normale des graisses

Les graisses ont un triple rôle : plastique, protecteur et surtout nutritif. Par une économie élégante de l'organisme elles sont logées dans les interstices développables des différents tissus et notamment du tissu conjonctif formant ainsi une sorte de manteau protecteur arrondissant et esthétisant les formes en même temps qu'elles constituent une abondante réserve de matières alimentaires.

1° Origine, absorption et fixation des graisses. — Les graisses des tissus peuvent provenir soit des graisses ingérées, soit des hydrates de carbone, soit même des albuminoïdes.

Les *graisses ingérées se dédoublent* dans l'intestin en acide gras et glycérine. Les acides gras avec la soude forment des savons qui émulsionnent le restant des graisses ; la glycérine se combine sous forme d'acide phosphoglycérique.

Le *rôle de la muqueuse intestinale* est de reconstituer les

graisses après leur dédoublement. Cette reconstitution peut se faire sous la forme spécifique qu'avaient les graisses de l'alimentation. Par exemple, un chien nourri de graisse de mouton : incorporerait dans ses tissus de la graisse de mouton ; de même avec de l'huile de colza on peut obtenir des dépôts organiques où l'on retrouve les acides spéciaux à cette huile. Il est possible que l'organisme ne fabrique la graisse spéciale à chaque espèce animale (notamment par son point de fusion) que lorsqu'il transforme en graisse les albuminoïdes ou les hydro-carbonés. Quelle que soit leur origine les graisses passent dans le sang et vont se fixer dans les vésicules adipeuses d'où elles ne sortiront que sous l'influence de ferments hydratants.

Le foie retient une partie des graisses ; dans la lactation, il constitue une réserve importante par accumulation de la graisse à la périphérie du lobule.

Le sang charrie de la graisse ; c'est la *forme circulante*. Sauf dans la veine porte qui en contient davantage (origine intestinale) le sang contient une proportion de graisse qui est normalement de 3 p. 1.000 environ. Cette lipémie physiologique peut augmenter, soit lorsqu'il y a excès de graisse dans l'organisme, notamment pendant la digestion, soit au contraire dans l'inanition ou les graisses de réserve sont solubilisées et mises en circulation pour remplacer les aliments absents.

2° Transformation des graisses dans l'organisme. — Nous avons vu que pour Rubner et beaucoup de physiologistes la graisse serait brûlée directement, donnant de l'eau et de l'acide carbonique ; dans ce cas 1 gramme de graisse fournirait 9,3 calories. Pour M. Chauveau la graisse, pour être utilisée, se transforme en glycogène et finalement en glycose, seule forme énergétique des substances alimentaires. Dans ce cas 1 gramme de graisse ne fournirait plus 9,3 calories.

Ces transformations s'opèrent vraisemblablement sous l'influence de *ferments*.

Pour Hanriot le sérum renfermerait un ferment non figuré, la lipase, qui solubiliserait les graisses pour qu'elles soient versées dans le sang où une autre action diastasique aurait pour

effet de les oxyder. M. Doyon et Morel ont montré que les conclusions d'Hanriot ne sont pas exactes.

Il y aurait aussi dans le sang un ferment lipolytique (Michaelis, Cohnstein, Doyon et Morel) qui transformerait la graisse en un produit soluble dans l'eau et plus diffusible.

Les variations du pouvoir lipasique du sang ont été étudiées par MM. Achard et Clerc dans divers états morbides; leurs conclusions ne montrent pas encore d'application pratique immédiate.

3° Élimination des graisses. — A part les graisses utilisées il y a élimination par la bile, par la peau (séborrhées) et parfois par les urines (lipurie). Ces éliminations peuvent augmenter dans certains états notamment chez les obèses.

§ 2. — Les graisses dans divers processus pathologiques

La transformation des graisses est importante soit au cours de divers processus pathologiques, soit dans une maladie spéciale, l'obésité.

Nous allons considérer l'évolution des graisses d'abord dans l'inanition et l'alimentation surabondante, dans les maladies infectieuses, les maladies générales et les maladies du système nerveux.

1° Inanition et alimentation surabondante, maladies. — Dans l'inanition, dans le jeûne, au cours de la diète des maladies infectieuses ou autres, le sujet ne mange pas ou ne se nourrit qu'incomplètement ; les graisses de l'organisme s'épuisent rapidement pour subvenir aux besoins en calories. La quantité de graisse consommée en vingt-quatre heures pendant le jeûne est très variable, selon le travail fourni, la température extérieure, les conditions psychiques, etc. Ces réserves de graisses permettent à l'organisme de diminuer les dépenses d'albumine. C'est important en thérapeutique pour l'application de la diète dans les maladies infectieuses et pour la cure de l'obésité.

Dans le cas d'obésité la question est de savoir si un régime privé de graisse et très riche en albumine pourra entraîner surtout la consommation des graisses en évitant la perte d'azote. En pratique, les cures d'amaigrissement provoquent souvent des accidents graves et une déchéance rapide par perte d'albumine. Il faut donc surveiller les excrétions azotées du sujet et éprouver de temps en temps la puissance musculaire de l'obèse (Kisch). Une expérience de Dapper montre que l'on peut obtenir, chez des obèses, avec des rations insuffisantes d'hydrates de carbone et augmentation de la ration d'albumine, un amaigrissement avec usure des graisses et sans perte corrélative d'albumine corporelle. Mais les expériences précises sont très peu nombreuses sur ce point.

On sait que dans la plupart des maladies l'amaigrissement se produit d'abord aux dépens des graisses. Cependant, dans certaines maladies spéciales (anémie pernicieuse) l'amaigrissement musculaire peut coexister avec une conservation du pannicule adipeux. De même, dans certaines formes de cancer de l'estomac où l'inanition est souvent très grande, l'amaigrissement musculaire peut l'emporter sur la consommation des graisses. Il serait à souhaiter que des expériences précises soient faites pour étudier les rapports de la consommation de la graisse et de l'albumine dans les différents états pathologiques (Voir azoturie).

La *surcharge et la dégénérescence graisseuse* se produisent au cours des états pathologiques les plus divers : obésité, intoxications et notamment intoxication phosphorée, etc. (voir p. 555).

2° **Maladies nerveuses**. — Sans parler de l'amaigrissement extrême ou au contraire de l'adiposité considérable qu'on trouve dans certaines maladies nerveuses et qui sont dues à des causes diverses, il y a une influence extrêmement nette du système nerveux sur l'accumulation des graisses en certains points de l'organisme. On a observé l'*adipose localisée* sous l'influence des névralgies prolongées (Romberg, Fernet et Landouzy), par suite de sections nerveuses, ou de blessures d'un nerf (Weir-Mitchell). Déjà Duchenne de Boulogne avait vu que les régions paralysées se surchargent de graisse. Au cours de certaines maladies médul-

laires (tabes) Bonnefin, Béziel, Colette, Vergne, ont noté que l'adipose localisée est souvent corrélative de certains troubles trophiques ; certains lipomes multiples sont souvent symétriques.

On décrit sous le nom de *maladie de Dercum* une maladie où la localisation de la graisse est intermédiaire entre celle des lipomes et celle de l'obésité généralisée. Dercum en 1888 a décrit cette maladie caractérisée par : une lipomatose soit nodulaire et symétrique, soit diffuse localisée, soit enfin diffuse généralisée, des douleurs spontanées ou provoquées, de l'anesthésie et des troubles mentaux. L'étiologie et la pathogénie de cette maladie sont très obscures ; il s'agit probablement d'une altération du système nerveux commandant les surcharges graisseuses. Dercum a signalé des lésions très nettes de névrite périaxile des petits nerfs sous-cutanés ; Gilbert Ballet accepte cette opinion. Cette polynévrite serait peut-être due à une auto-intoxication d'origine thyroïdienne. Les préparations thyroïdiennes ont été employées souvent avec succès dans le traitement de l'obésité, il y a là des rapprochements intéressants à signaler.

Enfin il y a des cas intermédiaires entre la maladie de Dercum et l'obésité ordinaire (Le Noir).

§ 3. — Les graisses et l'obésité

L'obésité est un type de maladie par ralentissement de la nutrition. Les graisses surchargent l'organisme et ne sont pas utilisées (Beneke, Bouchard).

1° Mesure de la surcharge graisseuse. — Il est très difficile de dire où commence l'obésité et où finit l'adiposité normale. On a cherché un critérium scientifique. On a comparé le poids de l'individu obèse au poids qu'il devrait avoir s'il était normal. Les tables de Quételet indiquent la moyenne de la taille et du poids des différents âges de la vie ; mais elles ne s'appliquent pas aux sujets qui sortent de la taille moyenne. On a donc proposé de prendre le rapport entre le poids et la taille. Mais le poids n'est pas toujours uniquement dépendant de la graisse

varie avec l'état des os et des muscles. Aussi en pratique le médecin se contente d'estimer l'obésité d'après l'aspect extérieur et les symptômes pathologiques du sujet.

M. Bouchard a serré la question de plus près. Quelle est la quantité normale de graisse pour un sujet donné ? Il rejette successivement, comme mesures définitives, la taille et le kilogramme corporel, et cherche à établir la composition normale du segment anthropométrique en albumine fixe et en graisse, et peut ainsi comparer un individu obèse à l'homme de même taille tel qu'il serait s'il était normal. On tient compte de la *corpulence*, c'est-à-dire du rapport entre le poids du sujet et le poids d'un homme moyen de même taille ; cette corpulence dépend de la musculature et du développement du squelette. Il faut tenir compte aussi de l'*adiposité*, c'est-à-dire du rapport entre la quantité de graisse d'un obèse et la quantité que contiendrait le corps d'un homme normal de même taille ; l'adiposité varie dans des proportions beaucoup plus grandes que la corpulence. Pratiquement on obtient le degré de l'adiposité en divisant la quantité de graisse du segment du sujet par celle du segment d'un homme normal de même taille. Ce sont là des éléments de mesures dont M. Bouchard a indiqué l'importance, mais qui demandent pour être appliqués à l'obésité un nombre très grand d'observations faites à ce point de vue spécial.

Il faut encore remarquer que le pouvoir émissif de la peau est très modifié dans l'obésité. La graisse augmente d'une part la surface corporelle et la tendance à perdre du calorique et à détruire les matériaux de l'organisme ; et d'autre part elle forme un manteau protecteur qui diminue la perte de chaleur ; et ces deux effets se contrebalancent dans une certaine proportion.

2° Chimisme de l'obèse. — La nutrition des obèses a été étudiée surtout par l'*analyse des urines*.

En général il y a diminution de l'urée, augmentation de l'acide urique, diminution des phosphates. Mais il y a des variations individuelles. Certains obèses éliminent une quantité normale ou même exagérée d'azote ; M. Bouchard l'avait signalé. M. A. Robin divise les obèses en deux classes, suivant qu'il y a excès

d'assimilation ou défaut d'assimilation. La question n'est pas résolue. En effet, dans les études faites jusqu'ici, les chiffres des excreta ont été rapportés au kilogramme de matière vivante. or M. Bouchard a démontré que cela pouvait conduire à de grossières erreurs, notamment en ce qui concerne les obèses, et qu'il fallait rapporter ces chiffres au kilogramme d'albumine fixe, seul élément actif. Un exemple va montrer que le kilogramme d'homme normal n'est pas comparable au kilogramme de l'obèse. Deux hommes de même taille ($1^{m},70$), l'un normal, pesant $69^{k},800$, l'autre, très obèse, du poids de 141.k, éliminent, le premier $28^{gr},20$ d'urée en vingt-quatre heures, et l'obèse $39^{gr},20$. Si l'on rapporte ces chiffres au kilogramme corporel on voit que le kilogramme d'homme normal élimine $0^{gr},40$ et celui l'obèse $0^{gr},28$; il semblerait donc que l'intensité de la nutrition soit très ralentie chez l'obèse. Mais si on rapporte les chiffres d'urée, non plus au kilogramme corporel, mais au kilogramme d'albumine fixe, on trouve que l'activité destructive étant 1 chez l'homme normal, s'élevait à 1,39 chez l'obèse. Il y avait donc chez ce dernier accélération de la nutrition, au contraire de ce qu'indiquait le premier calcul. En effet le kilogramme d'un homme obèse peut être considéré comme formé d'une partie de tissus normaux et d'une partie de graisse, celle-ci complètement inactive pour l'élimination azotée.

3° Rôle de différents éléments dans l'obésité. — Il est un certain nombre de facteurs qui, bien que n'ayant pas été étudiés toujours avec précision scientifique, ont été observés depuis longtemps et sont d'une extrême importance.

a. *Rôle de l'alimentation.* — Il est faux que tous les obèses soient de gros mangeurs. Pour M. Bouchard 50 p. 100 des obèses auraient un régime normal et 10 p. 100 une ration alimentaire inférieure à la normale. Il en reste 40 p. 100 où l'alimentation surabondante joue évidemment un rôle.

La nature des aliments serait plus importante. L'alimentation formée surtout de graisses ne conduit pas à l'obésité ; les peuples du Nord, Lapons, Esquimaux, sont rarement obèses bien qu'ils se nourrissent surtout de graisse. L'usage immodéré des féculents

amène au contraire l'obésité. De même l'excès d'alimentation carnée amène la surcharge des tissus en graisse. On sait que les éleveurs produisent l'engraissement des animaux surtout avec des féculents ; nous avons vu que, passé une certaine ration alimentaire, la surcharge d'albumine ne se produit plus (éleveurs anglais) et qu'elle cède la place à la surcharge graisseuse. Nous savons en effet que toute substance hydro-carbonée ou albuminoïde peut donner de la graisse.

b. *Rôle du travail musculaire.* — On sait que le travail musculaire augmente au contraire la masse des muscles aux dépens de la graisse : aussi la sédentarité est une des causes les plus fréquentes de l'obésité. Mais ce n'est naturellement pas une cause suffisante : on voit des obèses actifs et des gens sédentaires très amaigris.

c. *Qualités de l'assimilation.* — Ce qui précisément produit l'obésité, c'est que, pour une même quantité d'aliments, certains sujets accumulent plus de graisse que d'autres. On pourrait croire que cela tient à un meilleur état des voies digestives chez les premiers. Mais si une mauvaise digestion s'accompagne le plus souvent d'amaigrissement, il ne faudrait pas croire cependant que les obèses n'aient pas de troubles digestifs : chez beaucoup d'entre eux on note des symptômes dyspeptiques : pyrosis, flatulences, constipation ou diarrhée ; G. Leven a insisté sur ces troubles qui sont tantôt évidents, tantôt masqués et demandent à être recherchés : Le Noir a observé la dyspepsie chez 44 p. 100 des obèses. Cela n'a rien d'étonnant : le tube digestif fonctionne moins bien chez l'obèse, de même que tous les autres organes ; de plus, par production secondaire d'acides de fermentation dans l'estomac, les graisses ne sont plus dédoublées dans le duodénum en glycérine et acide gras et demeurent à l'état de graisse neutre (Gilbert et Chabrol) ; or, celle-ci est moins bien oxydée dans l'organisme et reste plus facilement dans le tissus adipeux sans être utilisée.

Le vice principal de la nutrition dans l'obésité consiste essentiellement dans la mauvaise utilisation des graisses, dans un manque de désassimilation et non dans un excès d'assimilation.

d. *Influences toxiques et infectieuses.* — L'obésité survient sou-

vent dans la convalescence des maladies aiguës, après la grossesse ou l'allaitement, à la ménopause. Le rôle des toxiques est certain ; l'alcoolisme est un facteur de premier ordre de l'obésité. Des expériences de CARNOT et AMET ont montré que des intoxications très faibles mais très répétées (substances organiques ou minérales, toxines) déterminent chez des animaux la surcharge graisseuse. Les toxines agissent par un mécanisme analogue. En un mot tout ce qui ralentit ou trouble la nutrition peut conduire à l'obésité.

e. *Influence du système nerveux et de l'hérédité.* — Ce que nous avons dit de la surchage graisseuse dans les maladies nerveuses permet de concevoir le rôle du système nerveux dans l'obésité comme dans certaines formes frustes de la maladie de Dercum.

Le rôle de l'hérédité est capital. M. BOUCHARD a trouvé l'obésité 46 fois p. 100 chez les ascendants des obèses. A part cette hérédité directe il y a une influence manifeste des maladies dites arthritiques : goutte, gravelle, diabete, etc. LE NOIR a vu que la lithiase biliaire est 3 fois plus fréquente chez les parents des obèses, le diabète 2 fois plus, tandis que par exemple, l'hérédité cancéreuse s'observe 2 fois plus souvent en dehors de l'obésité. Dans les antécédents personnels des obèses on retrouve les mêmes maladies que chez leurs ascendants. Tout cela est bien démontré par l'étude des affinités morbides et les statistiques de M. BOUCHARD.

4° Théories pathogéniques de l'obésité. — D'après nos connaissances physiologiques sur le mode de destruction et d'utilisation des graisses nous pouvons concevoir avec M. BOUCHARD plusieurs processus possibles de production de l'obésité.

a. *Troubles de l'innervation.* — Les rapports que nous avons vus entre certaines altérations du système nerveux et l'accumulation des graisses en certains points de l'organisme permettent de penser que certains obèses le sont parce que leur système nerveux commande pour ainsi dire l'accumulation des graisses.

b. *Modifications de certaines sécrétions glandulaires.* — On sait que certaines formes d'obésité sont très améliorées par l'injection de préparations thyroïdiennes. L'altération du corps

thyroïde pourrait donc être cause de certaines formes d'obésité.

c. *Modifications des ferments.* — D'après l'insuffisance ou l'excès de certains ferments M. BOUCHARD distingue quatre processus possibles aboutissant à des variétés différentes d'obésité.

α) Si *le ferment hydratant ou saponifiant est insuffisant*, la graisse n'est pas dédoublée en glycérine et savons alcalins, d'où : accumulation de graisse et obésité, élimination des savons par la bile et précipitation de la cholestérine. Dans ces cas il y a souvent association de la lithiase biliaire à l'obésité.

β) Il peut y avoir *insuffisance du ferment oxydant* qui brûle les produits de dédoublement des graisses ; celles-ci se reconstituent et l'obésité s'en suit.

γ) L'*insuffisance du ferment glycolytique*, ou, d'une façon générale, de l'utilisation du sucre, aboutit à la transformation du sucre épargné en graisse ; d'où association de l'obésité et du diabète. Dans ces trois cas il y aurait insuffisance des ferments et des actes nutritifs.

δ) Enfin dans un dernier cas on pourrait avoir association de l'obésité, de la lithiase biliaire et de l'azoturie par suite du *dédoublement excessif de l'albumine des tissus ou des aliments*. Ceci résulterait de l'excès du ferment hydratant l'albumine. Les conséquences seraient un excès d'azote urinaire, de cholestérine et de glycogène ; une partie de ce glycogène se transformant en graisse, on aurait la triade : obésité, lithiase biliaire, azoturie.

Tout hypothétiques qu'ils soient, ces processus pathogéniques expliqueraient bien les formes cliniques et les associations de l'obésité.

CHAPITRE V

TROUBLES DE L'UTILISATION DU PHOSPHORE

Le phosphore est une des substances indispensables à la vie. Les échanges nutritifs des substances phosphorées sont des plus importants dans toute une série de maladies. Les études physiologiques, pathologiques et thérapeutiques auxquelles a donné lieu l'utilisation des matières phosphorées se sont multipliées ces dernières années dans des proportions qui, à elles seules, montrent l'importance de la question.

ARTICLE PREMIER

LE PHOSPHORE ET LA VIE

Comme l'a dit Büchner, sans phosphore point de vie ; nous allons en effet retrouver les matières phosphorées chez tous les êtres vivants et surtout chez ceux où les échanges nutritifs sont les plus actifs.

1° Le phosphore dans la nature. — Dans le sol, l'acide phosphorique se trouve surtout à l'état de phosphate de chaux auquel le règne vivant emprunte son phosphore. Celui-ci est restitué au règne minéral sous cette même forme de phosphate de chaux. Ces phosphates organiques sont puisés dans le sol par les *racines des plantes* ; celles-ci les absorbent surtout sous forme de sels monocalciques qui sont solubles et proviennent eux-mêmes de l'action des acides sur les sels tricalciques insolubles.

A leur tour *les animaux* absorbent les phosphates surtout sous la forme de composés organiques tels que les lui livrent les

plantes et les différents aliments soit animaux, soit végétaux (graines, tubercules, etc.). Le phosphore est abondant surtout dans les formes jeunes et actives des êtres vivants ; les noyaux des cellules, les globules blancs, le spermatozoïde et l'ovule sont très riches en phosphore. En somme on peut dire que le phosphore se retrouve en grande quantité dans les cendres de toutes cellules, de tous tissus et de tous organes d'origine animale ou végétale.

2° **Répartition du phosphore chez les animaux.** — a. *Chez le fœtus.* — La quantité de phosphore augmente à mesure que le fœtus augmente d'âge et de poids. L'accroissement de l'acide phosphorique dans les deux derniers mois de la grossesse est très rapide (plus de 0gr, 5 par jour). A la naissance, un enfant moyen contient plus de 40 grammes d'acide phosphorique.

b. *Chez l'adulte.* — La quantité d'acide phosphorique contenue chez un adulte moyen est de 1.600 grammes environ. Pendant la croissance et jusqu'à vingt ans l'homme retient donc plus de trois livres d'acide phosphorique, soit près de 75 grammes en moyenne par an et plus de 0gr, 2 par jour.

c. *Répartition dans les organes.* — Le tableau suivant calculé par VOIT et par GILBERT montre cette répartition dans les différents organes.

ORGANES	ACIDE PHOSPHORIQUE contenu dans les cendres.
Système osseux	1 400 gr.
— musculaire	130 —
— nerveux	12 —
Foie	10gr,5
Poumons	5gr,5
Sang complet	4 gr.
Rate	2 —
Reins	0gr,3

Il faut ajouter l'acide phosphorique de la peau, du tube digestif et des glandes.

On voit que 87,5 p. 100 du phosphore total de l'organisme sont dans le squelette, et 12,5 p. 100 seulement dans les parties

molles. Le système nerveux ne contient proportionnellement pas autant de phosphore que l'on croit ordinairement ; les muscles en contiennent 11 fois plus, et 65 p. 100 du phosphore des parties molles. Le foie renferme autant de phosphore que les centres nerveux et deux fois et demi plus que le sang.

3° État statique du phosphore chez l'homme. — Dans le règne minéral on distingue surtout les phosphates tricalciques insolubles et les phosphates monocalciques solubles.

Chez les végétaux, les phosphates minéraux sont transformés en combinaisons organiques. Ce sont les études de Posternak qui ont fixé l'état du phosphore végétal. Le principe phosphorique organique des graines, tubercules, rhizomes, et bulbes des plantes à chlorophyle est l'*acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique*. c'est dans les feuilles que se transforme l'acide phosphorique en molécules organiques. Par conséquent les végétaux pas plus que les animaux n'assimileraient les phosphates minéraux en nature ; d'après Gilbert et Posternak seules ces substances phospho-organiques pourraient être assimilées par les cellules animales ; c'est la plante, grâce aux combinaisons qui se passent dans la feuille, qui serait chargée de préparer ces substances assimilables.

Chez l'homme, le phosphore existe cependant sous forme de phosphates minéraux et sous forme de combinaisons organiques.

a. *Phosphates minéraux.* — Les phosphates minéraux existent dans notre organisme soit sous forme de phosphates tricalciques insolubles (squelette osseux), soit sous forme soluble de sels sodiques et calciques dans les liquides de l'organisme et notamment le plasma du sang (forme facilement transportable pour les échanges).

b. *Combinaisons phosphorées organiques.* — Pendant longtemps on ne connut que la forme du phosphore à l'état de sels minéraux. Liebig ayant vu le rôle capital des phosphates inorganiques dans la nutrition des plantes en conclut à l'utilité des mêmes formes de phosphates chez l'homme. Mais l'analyse a démontré l'existence de très nombreuses combinaisons organiques du phos-

phore à côté des phosphates de chaux et de magnésie inertes dans le squelette. Ces combinaisons organiques semblent jouer le rôle capital.

c. *Graisses phosphorées, lécithines.* — Ce sont des molécules ayant pour noyau commun l'acide phosphoglycérique auquel se combinent les acides stéarique, palmitique et oléique ; ce sont des glycéro-phosphates. Il y a plusieurs lécithines selon l'acide gras combiné. Elles ont été découvertes par GOBLEY, en 1846, dans le jaune d'œuf de poule, puis dans le cerveau, les nerfs et les œufs de toutes les espèces. On les a décelées aussi dans toutes les cellules vivantes. On sait quel parti la thérapeutique a voulu tirer de ces données en instituant les médications à bases de lécithines ou de jaune d'œuf.

d. *Protagon.* — C'est une autre graisse phosphorée trouvée par LIEBREICH dans le cerveau, puis par d'autres auteurs dans la rate, les globules rouges, les globules blancs. THUDICHUM a montré que ce corps est un composé d'au moins seize substances différentes; ce simple fait montre la complexité de ces études et combien d'inconnues persistent encore.

e. *Nucléines et paranucléines.* — Ces substances existent dans les règnes végétaux et animaux. On a trouvé les nucléines dans les globules du pus (MIESCHER), dans les noyaux des leucocytes (LILIENFELD), dans le thymus, la rate, le pancréas, etc., dans la levure de bière (KOSSEL), dans l'embryon du blé (OSBORNE et HARRIS). Comme leur nom l'indique, les nucléines se trouvent surtout dans les noyaux des cellules, dans les leucocytes et les éléments reproducteurs, c'est-à-dire dans les cellules où règne la prolifération cellulaire la plus intense. Elles forment sans doute la substance ou le support de la chromatine des histologistes qui dessine les figures karyokinétiques dans le dédoublement des noyaux. Une observation intéressante de BERTHELOT précise encore l'importance de la nucléine dans la reproduction : chez les espèces végétales dont la floraison s'arrête à une époque déterminée de l'année, l'absorption du phosphore dans le sol cesse au même moment ; ce corps se porte alors vers les organes reproducteurs, dans le pollen, les ovules et les embryons, absolument comme dans les spermatozoïdes et les œufs des animaux. Tous ces faits

montrent l'extrême importance de ces combinaisons phosphoriques.

Ces nucléines renferment jusqu'à 5 p. 100 de phosphore, elles seraient pour COHNHEIM toujours unies à des matières albuminoïdes (nucléo-albumines). Un autre point important de ces corps est qu'ils donnent naissance par hydrolyse (KOSSEL) aux dérivés de la purine : adénine, hypoxanthine, guanine, xanthine, thymine et cytosine, bases en rapport étroit avec l'acide urique ; la décomposition des nucléines a donc un rapport très important avec l'excès d'acide urique, dans la leucémie, la goutte, etc.

On trouve dans le lait, le jaune d'œuf, des corps phosphorés qui semblent localisés non plus dans le noyau des cellules mais dans le protoplasma où ils semblent former des aliments de réserve; mais ils ne contiennent pas de corps puriques et ne conduisent pas aux bases de cette série ni à l'acide urique : ce sont les *paranucléines* de KOSSEL, les pseudo-nucléines de HAMMARSTEN.

4° Assimilation et désassimilation du phosphore. — Ce que nous avons dit de l'augmentation progressive en phosphore du corps humain en voie de formation montre l'assimilation incessante et considérable de notre organisme en phosphore.

A l'état adulte, les réserves phosphorées sont tous les jours attaquées par le fonctionnement même des tissus. Tous les animaux, surtout les carnivores, éliminent journellement, une certaine quantité d'acide phosphorique par les urines. Cette élimination se produit même en l'absence d'aliments. C'est ainsi que le jeûneur Succi perdit en trente jours de jeûne 36 grammes d'acide phosphorique (LUCIANI) ; un autre jeûneur, Cetti, perdit en dix jours 24gr,72 d'acide phosphorique (MUNK) ; il en est de même chez les animaux privés d'aliments. La désassimilation phosphorée est donc un corollaire nécessaire des processus vitaux et ne dépend pas de l'alimentation.

L'alimentation journalière couvre les pertes organiques en phosphore.

A. PHOSPHORE DES ALIMENTS. — On croyait autrefois que c'étaient

surtout les phosphates minéraux qui servaient à la reconstitution de l'organisme en phosphore ; on sait aujourd'hui que les aliments phosphorés renferment surtout des combinaisons organiques (GILBERT et POSTERNAK).

a. Aliments d'origine animale. — Le *lait* renferme du phosphore sous forme de caséine, de lécithine et de nucléone. Un litre de lait de femme contient 0gr,45 environ d'acide phosphorique à l'état de combinaison organique. Le lait de vache contient beaucoup plus d'acide phosphorique (1gr,81 par litre), mais 40.8 p. 100 de ce phosphore seulement sont sous formes organiques. Aussi 47 p. 100 du phosphore du lait de vache sont rejetés par les matières fécales, tandis que 90 p. 100 du phosphore du lait de femme sont absorbés par le nourrisson. Ces simples chiffres montrent comment est fourni aux jeunes enfants, le phosphore nécessaire à l'ossification énergique de la première année et combien le lait maternel est supérieur pour lui.

Les *œufs* des oiseaux contiennent tous les éléments phosphorés nécessaires au développement des petits ; c'est le jaune qui contient presque toute cette réserve phosphorée sous forme de lécithine et de vitelline ou hématogène de Bunge. L'hématogène donnerait naissance à un acide paranucléique : l'acide vitellique.

Dans la *viande* on trouve beaucoup de phosphore (lécithine, acide phospho-carnique et peu de nucléine); 100 grammes de viande contiennent environ 0,45 d'acide phosphorique dont 60 p. 100 environ à l'état organique. En résumé ce sont surtout les paranucléines (lait et jaune d'œuf), la lécithine et autres composés phosphorés de la viande et du cerveau qui forment la base des combinaisons phosphorées nutritives. Il n'y a pas de nucléine vraie dans certains aliments complets tels que le lait et l'œuf.

b. Aliments d'origine végétale. — Les graines, les tubercules, les rhizomes, sont les principales formes des matières phosphorées végétales (céréales, telles que froment, seigle, avoine, maïs; légumineuses, pois, haricots, lentilles; tubercules, pommes de terre, etc.). C'est sous forme d'acide anhydro-oxyméthylène-

diphosphorique que le phosphore est contenu dans les graines végétales. Par conséquent dans les aliments essentiels, qu'ils soient végétaux ou animaux, le phosphore est en combinaison organique, mais très peu sous forme de nucléines.

B. Transformation des composés phosphorés de l'alimentation. — La question capitale pour la thérapeutique est de savoir s'il faut nécessairement que le phosphore alimentaire soit sous forme organique pour être assimilé. Pendant longtemps, ignorant les combinaisons organiques des aliments, on administrait surtout les phosphates minéraux, pensant à la suite de Liebig que l'homme pouvait les assimiler comme la plante. Actuellement avec de nombreux auteurs, et en France Gilbert et Pasternak, on admet que les phosphates minéraux ne seraient pas assimilés et qu'il faudrait toujours faire ingérer le phosphore, soit simplement alimentaire, soit thérapeutique, sous forme de combinaisons organiques telles que les présentent les aliments. Pour ces auteurs les phosphates minéraux sont incapables de remplacer les composés phospho-organiques ; ils ne sont jamais assimilables, ne peuvent contribuer directement à la réparation des tissus et sont éliminés comme des matières étrangères sans prendre aucune part aux échanges nutritifs.

En faveur de ces vues, il y a le fait que les réserves phosphorées des œufs des oiseaux et des poissons, du lait, de l'alimentation des jeunes, sont sous forme de composés organiques. Ce n'est que chez la plante que l'on peut saisir la transformation des phosphates minéraux en composés organiques.

Ces arguments ne sont peut-être pas décisifs. Ils montrent seulement que le phosphore est mieux absorbé surtout par les organismes en voie de formation et sous forme de composés organiques. Mais il n'est pas prouvé par là que du phosphore à l'état de combinaison minérale ne puisse pas être absorbé, assimilé, au moins par l'organisme adulte. Notre organisme renfermant des phosphates minéraux même insolubles dans le squelette et d'autres solubles dans le plasma, on ne voit pas pourquoi ces phosphates ne seraient pas directement empruntés aux phosphates inorganiques. Enfin il s'agirait de savoir si les

composés phosphorés organiques d'origine alimentaire ne sont pas transformés par les sucs digestifs pour donner de l'acide phosphorique libre. Si cela était, l'acide phosphorique libéré serait absorbé et utilisé par les cellules pour reformer la synthèse des composés phospho-organiques. Beaucoup de physiologistes pensent que les animaux doivent ainsi refaire à nouveau d'une façon complète et partielle le travail de synthèse accompli par les végétaux (MORAT et DOYON). De même que pour l'arsenic, c'est dans les leucocytes que se passerait cette transformation aboutissant aux nucléines (A. GAUTHIER). BERTHELOT a montré que la puissance de synthèse chimique est développée surtout chez les êtres inférieurs ; les leucocytes seraient dans ce cas. Agents migrateurs, porteurs de phosphore, les leucocytes sont peut-etre chargés de la répartition et du transport des combinaisons phosphorées ; les cellules plus hautement différenciées des parenchymes n'utiliseraient que le phosphore qui leur est ainsi préparé.

La question n'est donc pas résolue de savoir si les composés organiques phosphorés sont transformés dans le tube digestif en acide phosphorique, et si l'état organique est indispensable à l'absorption et à l'utilisation du phosphore.

ARTICLE II

ÉLIMINATIONS PHOSPHORÉES. PHOSPHATURIES.

Le phosphore de désassimilation est éliminé en partie par les fèces et surtout par les urines ; nous allons étudier cette élimination à l'état normal et dans les maladies.

§ 1 — ÉLIMINATIONS PHOSPHORÉES NORMALES

Comme pour les autres composés de l'organisme c'est presque uniquement par l'étude des éliminations qu'on peut juger de l'utilisation bonne ou mauvaise du phosphore et des troubles morbides qui en sont la cause ou l'effet.

1° Formes de l'élimination phosphorée. — Elle se fait par l'urine et les fèces et accidentellement par le lait.

a. *Urine.* — Tandis que dans le lait c'est l'acide phosphorique organique qui prédomine (phosphore alimentaire), dans l'urine c'est l'acide phosphorique minéral qui domine sous forme de phosphates de soude, de potasse, de chaux, de magnésie, et accidentellement de phosphates ammoniaco-magnésiens (phosphore d'excrétion). Un litre d'urine d'adulte normal renferme environ 2gr,5 d'acide phosphorique. Les phosphates terreux en constituent les 2/3.

Le phosphore organique, appelé encore incompletement oxydé, est en très petite quantité dans les urines (1,5 p. 100 environ du phosphore total, c'est-à-dire environ 2 centigrammes par vingt-quatre heures) sous forme d'acide glycéro-phosphorique.

b. *Fèces.* — Les matières fécales éliminent une quantité variable de phosphore selon l'alimentation. Chez les herbivores, une portion seulement du phosphore alimentaire est éliminée par les urines; le reste passe par les matieres fécales; il y aurait donc antagonisme à ce point de vue entre les herbivores et les carnivores. De nombreuses expériences ont montré qu'après des injections hypodermiques de phosphate disodique (Paton, Dunlop et Aitchinson) ou des injections intra-veineuses du même sel (Falk) l'élimination phosphatée se fait exclusivement par l'intestin chez les herbivores, tandis qu'elle se produit à la fois par l'urine et les fèces chez les carnivores. Pour Bremann l'acide phosphorique injectée sous la peau (phosphate disodique) serait éliminé seulement par les reins chez les carnivores et presque uniquement par l'intestin chez les herbivores.

On sait qu'en pathologie on voit tantôt l'élimination urinaire devenir anormale (phosphaturie, diabète phosphatique), tandis l'élimination intestinale aller jusqu'à la formation de selles intestinaux composés principalement de phosphates calcaires et magnésiens.

2° Rapports des échanges phosphorés et azotés. — On sait que l'azote de l'alimentation est éliminé sous forme de produits azotés de l'urine, et qu'à l'état normal l'organisme ne le

pas de provision des albuminoïdes en excès (voir p. 552) ; de même, le phosphore éliminé représente la quantité absorbée par les aliments. Ce n'est que pendant la croissance ou après des pertes exagérées de phosphore que celui-ci est retenu par l'organisme. Cette analogie entre les matières azotées et phosphorées fait penser que la perte de l'organisme en phosphore était intimement liée à la désassimilation des albuminoïdes ; il y aurait un rapport constant entre la quantité totale de l'azote et de l'acide phosphorique éliminé. Pour GILBERT au contraire le rapport de l'azote et de l'acide phosphorique n'est pas constant et n'est pas en rapport avec les échanges azotés. Ce rapport dépendrait surtout de la proportion du phosphore alimentaire et d'autre part du coefficient d'utilisation de celui-ci. Ainsi, le phosphore de la viande serait presque totalement assimilé par l'organisme (92 p. 100 environ) ; au contraire le quart du phosphore du pain s'éliminerait par les matières fécales ; le phosphore du lait de vache est éliminé par les fèces de l'enfant presque dans la proportion de 50 p. 100 tandis que 10 p. 100 seulement du phosphore du lait maternel resteraient inutilisés.

Même en l'absence d'aliments et chez des sujets sains, le taux de l'acide phosphorique varie pour des causes inconnues. Ainsi le jeûneur Succi éliminait des quantités de phosphore variant de 7gr,1 à 4gr,3. Le travail musculaire soutenu augmenterait l'élimination phosphorique sans modifier le taux de l'azote urinaire.

En somme, pour GILBERT, l'assimilation et la désassimilation des substances phosphorées se ferait indépendamment de celles des albuminoïdes, et le rapport de l'azote à l'acide phosphorique n'aurait pas l'importance qu'on y attache d'ordinaire.

3° Origine des phosphates urinaires. — Les opinions sur ce point sont très divergentes. On est tenté de chercher dans le squelette l'origine de l'acide phosphorique éliminé. WEISKE, MUNK, appuient cette manière de voir ; au contraire pour ZUELZER, GILBERT, le lieu de la désassimilation du phosphore est principalement sinon exclusivement dans les parties molles de l'organisme. Les échanges phosphorés seraient dus en effet surtout au

fonctionnement des tissus et des organes et se ferait aux dépens des combinaisons organiques du phosphore tandis que les sels minéraux du squelette jouant un rôle purement mécanique ne s'élimineraient pas. Ceci paraît vraisemblable à l'état normal, mais dans les maladies le phosphore urinaire provient tantôt de l'usure des organes (poumons, leucocytes) tantôt du système osseux (maladie des os, rachitisme, etc.).

4° Rôle du système nerveux. — Beaucoup d'auteurs attribuent à l'intensité des échanges du système nerveux les variations de l'excrétion phosphorée. Ceci ne paraît pas douteux dans certaines maladies; à l'état normal c'est plus discutable. D'après les expériences de Preysz, sur un étudiant se livrant à un travail cérébral intensif, et celles de Gilbert sur un sujet soumis à un régime fixe pendant deux mois, et notant les circonstances d'excès de travail intellectuel, ou d'autres causes de surmenage, le fonctionnement normal du système nerveux même très prolongé ne donnerait pas une augmentation sensible de l'acide phosphorique des urines. Sans doute, les éléments nerveux participent à la désassimilation phosphorée qui est corrélaire de la vie, mais pas d'une façon prépondérante ni supérieure aux autres organes.

§ 2. — Phosphaturies pathologiques

D'après tout ce qui précède, les variations de l'élimination du phosphore doivent être d'une extrême importance au cours d'une maladie, étant donné le rôle capital de cette substance.

1° Phosphaturies vraies et fausses. — Contre l'opinion de Gilbert, pour la plupart des pathologistes il y a un rapport normal entre l'élimination de l'urée et celle du phosphore. Si bien que l'élimination d'acide phosphorique en excès ne présente de gravité que si elle n'est pas parallèle aux chiffres de l'urée. Chez beaucoup de sujets le chiffre des phosphates urinaires est augmenté, mais celui de l'urée variant aussi, le coefficient $\frac{Ph}{Ad}$ ne varie pas. Dans ce cas, il y a fausse phosphaturie; mais si

-ujets sont néanmoins à surveiller car ce sont des azoturiques qui peuvent devenir des phosphaturiques vrais. La cause la plus fréquente de cette fausse phosphaturie est une alimentation exagérée surtout carnée. Tant que le sujet ne maigrit pas, l'état reste satisfaisant ; s'il maigrit c'est généralement dû à la phosphaturie vraie.

2° Phosphaturie dans les maladies aiguës. — On pourrait croire que les maladies aiguës, les fièvres s'accompagnant de désassimilation devraient toujours produire un excès de phosphates urinaires ; ce n'est pas ce qu'on a constaté au cours de la pneumonie et de la fièvre typhoïde, maladies spécialement étudiées à ces points de vue et où l'on trouve hypophosphaturie et diminution du coefficient $\frac{Ph}{AzU}$. Mais, à la fin de ces maladies, survient la crise phosphaturique peu après la chute de la température et suivant de près une crise azoturique très marquée; ces deux crises s'accompagnent d'une polyurie très abondante.

a. *Des crises phosphaturiques.* — On peut avec Gouraud distinguer dans les pyrexies : 1° Des crises anté-mortem qui semblent liées à la destruction considérable des noyaux; 2° des crises thérapeutiques provoquées par certains agents qui augmentent les oxydations; par exemple dans la fièvre typhoïde les bains froids augmentent l'élimination des phosphates ; la saignée a un effet analogue ; 3° des crises de défervescence ; ce sont les plus intéressantes, elles sont spontanées et se passent naturellement au moment de la crise polyurique ; elles peuvent suivre la crise azoturique et précéder la crise hyperchlorurique ; l'élimination des chlorures, de l'urée et des phosphates n'est pas toujours synchrone (Achard, Laubry et Thomas) ; ce n'est que dans la crise polyurique de la guérison de l'asystolie que toutes ces substances sont éliminées en même temps en grande quantité.

Au cours de la maladie, la rétention a porté surtout sur les phosphates terreux et le coefficient $\frac{Ph\ terreux}{Ph\ total}$ est abaissé ; au moment de la convalescence la crise d'élimination se fait surtout en faveur des phosphates terreux et le coefficient remonte.

b. *Explications de ces faits.* — On a cru que la diminution des phosphates pendant la fièvre était due à la diète relative; mais

le régime lacté prescrit dans ces maladies fournit une certaine quantité de phosphates; de plus, la crise phosphaturique survient avant la cessation de la diète. On a dit encore que chez les fiévreux il y avait insuffisance d'absorption intestinale ; mais cette insuffisance devrait porter à la fois sur l'azote et le phosphore et il ne devrait pas y avoir abaissement du coefficient $\frac{Ph}{AzU}$. On a dit encore que le rein étant moins perméable, les phosphates s'éliminaient par l'intestin ; mais l'analyse des fèces a montré que les phosphates y subissaient des variations paralleles à celles des urines.

En réalité, il y a rétention véritable des phosphates par l'organisme pendant la maladie ; cette rétention porte aussi bien sur les chlorures et sur l'eau que sur les phosphates. Achard et Lœper pensent que la cause de ces rétentions est la paresse de la circulation générale et la lenteur des échanges pendant la fièvre. Nous pensons qu'il faut incriminer au contraire une plus grande utilisation des phosphates pendant les pyrexies; les modifications leucocytaires, la production des exsudats, la réparation des tissus, nécessitent une plus grande quantité de phosphates pendant la lutte morbide ; puis, au moment de la victoire de l'organisme, il y a élimination de tous les phosphates des noyaux et des organes qui se sont usés pendant la maladie.

c. *Conclusions cliniques.* — On pourrait diviser les maladies aiguës en deux groupes : 1° celles qui augmentent la désassimilation et où le taux des phosphates est plutôt élevé, par exemple le rhumatisme articulaire aigu et la tuberculose ; 2° celles qui diminuent les oxydations et le taux des phosphates pendant la fièvre : pneumonie, fièvre typhoïde, scarlatine.

Au point de vue pronostic, la diminution urinaire des phosphates semble directement proportionnelle dans ces dernières au degré de l'infection. Il semble aussi que l'élévation du coefficient $\frac{Ph}{AzU}$ sans amélioration de la maladie indique un pronostic rapidement fatal. Quant aux crises de la défervescence elles sont comme la signature de la guérison ; pour Achard et ses élèves cependant l'élimination des phosphates n'aurait pas la signification heureuse de l'hyperchlorurie critique.

3° **Phosphaturie dans la tuberculose.** — M. TEISSIER, en 1875, montra l'importance des variations des phosphates dans la tuberculose au début, trouvant dans cette phosphaturie un bon moyen de diagnostic. L'urine de certains tuberculeux renferme jusqu'à 12 à 30 grammes de phosphates alcalino-terreux par jour ; ce serait par une déminéralisation extrême du poumon. STOKVIS est arrivé à des conclusions opposées. Mais A. ROBIN, GOURAUD ont signalé de nombreuses observations en faveur des vues de M. TEISSIER. GOURAUD a trouvé la phosphaturie et le coefficient $\frac{Ph}{AzU}$ élevé dans 18 p. 100 des cas, égal à la normale dans 36 p. 100, inférieur à la normale dans 46 p. 100 ; mais ses malades n'étaient pas tous au début de la maladie. Cet auteur admet, dans sa thèse, que la phosphaturie ne serait pas la conséquence nécessaire de la tuberculose au début mais qu'elle s'y rencontre assez fréquemment et que l'élévation du coefficient $\frac{Ph}{AzU}$ a une grande importance diagnostique comme l'indiquait M. TEISSIER. Par exemple, l'augmentation de ce coefficient fera trancher en faveur de la tuberculose un diagnostic hésitant entre chlorose et chloro-anémie tuberculeuse.

Au point de vue pronostic, la phosphaturie indiquerait surtout les formes graves. CLAUDE et A. ZAKY regardent l'abaissement des phosphates comme un signe de bon augure ; ils ont obtenu d'ailleurs de bons résultats par le traitement des cobayes tuberculeux par la lécithine et ont obtenu ainsi des modifications du coefficient $\frac{Ph}{AzU}$.

A la deuxième période de la tuberculose, la diminution des phosphates urinaires est de règle, elle est causée par l'insuffisance alimentaire, la fièvre, et l'élimination des crachats. DARREMBERG a montré, dès 1876, que les crachats renferment des quantités considérables de phosphore (jusqu'à 1gr.30 de phosphate de chaux dans 600 grammes de crachats des vingt-quatre heures).

A la période ultime de la tuberculose, la diminution des phosphates est encore plus élevée, probablement parce que l'organisme n'en a plus beaucoup à perdre. M. TEISSIER, ROBIN citent pourtant des épisodes de phosphaturie intense traversant cette

période de la tuberculose ; le pronostic de ces cas est très grave car il y a presque toujours amaigrissement, consomption rapide et mort au bout de quelques mois.

4° Diabète phosphaturique. — Il a été étudié par M. Teissier. Il y a la triade symptomatique : *polyurie polydipsie, phosphaturie* ; les pertes de phosphates sont souvent considérables et appauvrissent les organes tels que le système nerveux, les muscles, etc. Les symptômes sont une asthénie très forte, avec faiblesse, fatigue rapide, céphalée et enfin amaigrissement considérable. On note aussi des troubles visuels, de la sécheresse de la peau, des éruptions cutanées. Pour apprécier les phosphaturies vraies essentielles et le diabète phosphatique il faut comparer l'élimination de l'urée à celle des phosphates. Si le rapport dépasse 25 p. 100 il y a phosphaturie vraie.

Dans le diabète sucré, il y a souvent phosphaturie vraie. Gourraud analysant les phosphates et l'urée a vu que les diabètes graves s'accompagnent de phosphaturie, tandis que les formes légères ont un coefficient voisin de la normale. A. Robin avait noté cette augmentation du phosphore urinaire des diabétiques, en faisant une objection à la théorie de Bouchard sur le ralentissement de la nutrition dans cette maladie ; mais cette désassimilation phosphorée ne prouve rien contre la diminution d'utilisation du sucre. Il n'y a pas de rapport constant entre l'abondance du sucre et des phosphates ; dans certains cas on observe même un balancement très net entre l'élimination des deux substances ; le pronostic est alors défavorable (Teissier) et l'amélioration n'est pas réelle bien que le sucre ait disparu.

M. Teissier pense que la phosphaturie des diabétiques peut être due à un excès d'acide lactique formé aux dépens du sucre et cet acide déplacerait l'acide phosphorique des os : il y aurait donc dyscrasie acide et les phosphates proviendraient des modifications du squelette ; l'injection d'acide lactique chez les lapins produit de la phosphaturie. Gourraud n'a pu reproduire ce phénomène chez le lapin ; il pense que la phosphaturie des diabétiques est due à l'usure des tissus corrélative de la non utilisation du sucre.

Au point de vue pronostic il y aurait trois classes de diabètes : 1° les diabètes légers des goutteux et des arthritiques où l'urée et les phosphates se rapprochent de la normale ; 2° les diabètes plus graves où il y a augmentation de l'urée et des phosphates mais avec coefficient $\frac{Ph}{AzU}$ normal ; 3° les diabètes phosphaturiques, les plus graves et où il y a désassimilation profonde.

5° **Phosphaturie dans les maladies nerveuses**. — Il y a le plus souvent augmentation de l'élimination phosphatée ; par exemple dans la maladie de Parkinson, dans l'apoplexie cérébrale, le délirium tremens, après les crises d'épilepsie (Lépine et Eymonet). Dans le tabes et la paralysie générale les phosphates sont plutôt diminués.

1° *Dans l'hystérie*, Gilles de la Tourette et Cathelineau ont signalé l'inversion de la formule des phosphates après les crises : les phosphates terreux l'emportent en quantité sur les alcalins alors que c'est le contraire à l'état normal ; mais l'élimination totale ne change guère.

2° *Dans la neurasthénie*, il y a très souvent phosphaturie massive et durable ; c'est ordinairement dans les formes graves avec agitation, insomnie, hypochondrie. Cette phospharie des neurasthéniques présente de grandes variations d'un moment à l'autre et pour des analyses faites à peu de temps d'intervalle et dans des conditions d'alimentation et d'exercice constants. M. Joulie a décrit une formule urinaire spéciale des neurasthéniques, avec hypoacidité, mais cet auteur ne fait porter les analyses que sur l'urine du réveil pour s'éloigner des phases digestives. La plupart des auteurs, A. Robin, Linossier notamment, n'admettent pas l'existence d'une formule urologique caractéristique de la neurasthénie. La pathogénie de la phosphaturie des neurasthéniques peut être due parfois à des troubles digestifs (hyperchlorhydrie). Le rôle du système nerveux est complexe ; outre la désassimilation du tissu nerveux il y a certainement un manque de régulation générale des échanges sous l'influence de ses troubles de fonctionnement.

3° Les *phosphaturies essentielles* semblent dues à des troubles du système nerveux. On a parlé de névrose spéciale portant sur-

tout sur les échanges phosphorés ; en réalité la cause précise est inconnue. Il s'agit le plus souvent de jeunes gens, arthritiques et surmenés, qui maigrissent et dans les urines desquels on trouve un excès de phosphate. Ce ne sont probablement là que des phosphaturies prémonitoires d'un état plus grave, tuberculose (TEISSIER), néphrite, etc.

6° Phosphaturie dans les maladies osseuses. — M. TEISSIER a montré que des lapins rendus phosphaturiques par l'acide lactique et chez qui on opère des *fractures* présentent un certain retard dans la consolidation : il y aurait déminéralisation osseuse sous l'influence de l'acide lactique. VERNEUIL a observé ensuite que la phosphaturie facilite la production des fractures ou en retarde la consolidation.

Dans l'ostéomalacie la question des phosphates urinaires est très discutée. NEUMANN, LITZMANN, admettent une augmentation considérable des phosphates ; LANGENDORF et MONSEN ont constaté au contraire la diminution ; d'autres citent des cas où les phosphates sont normaux. A. ROBIN (*Congrès de Madrid*, 1903) dans un rapport sur la nutrition dans l'ostéomalacie, affirme que les échanges phosphorés y sont diminués en valeur absolue et relative.

On tend de plus en plus à penser que les phosphaturies proviennent surtout des variations des mutations phosphoriques journalières portant davantage sur le phosphore à l'état de combinaison organique des parties molles que sur les phosphates tricalciques des os insolubles et immobilisés ; il faudrait une dyscrasie acide pour amener les altérations phosphatiques des os.

7° Phosphaturie dans divers états pathologiques. Chez les *dyspeptiques*, surtout les hyperchlorhydriques, on observe des urines laiteuses et des crises douloureuses de la vessie ; ce serait dû, pour certains auteurs (A. ROBIN), à une abondante phosphaturie terreuse. Chez ces malades ce n'est pas le rapport $\frac{Ph}{AzU}$ mais bien celui des phosphates terreux aux phosphates totaux $\frac{Ph\ terreux}{Ph\ total}$ qui est augmenté. C'est la précipitation dans la vessie de ces phosphates qui cause des douleurs et quelque

fois de la cystite. On peut avoir comme complications, l'albuminurie et une anémie par déglobulisation.

L'*hémophilie* pourrait provenir, pour M. Ferrier, d'une déminéralisation calcique du système osseux avec phosphaturie parallèle ; secondairement, la diminution du phosphate de chaux dans le sang amènerait une diminution de sa coagulabilité : toutes ces altérations seraient sous la dépendance d'un excès d'acidité des voies digestives.

Dans la leucémie, il y a diminution de l'acide phosphorique minéral éliminé par le rein, en valeur absolue et aussi relativement à l'azote (Milroy, E. Malcolm, White et Hopkin). Ceci est très intéressant ; une partie de l'acide phosphorique qui devrait être normalement éliminé serait gardé pour la production de la plus grande quantité de nucléine des leucocytes augmentés de nombre. Ce phosphore retenu étant vraisemblablement emprunté à l'acide phosphorique de déchets qui devraient être éliminés, il y aurait dans l'organisme de ces malades un véritable cycle fermé du phosphore avec métamorphose descendante et ascendante. Cette rétention phosphorée dans la leucémie pourrait aussi nous expliquer pourquoi il y a rétention de même nature dans les fièvres où les modifications leucocytaires sont très grandes.

On a vu aussi que les phosphates sont augmentés dans l'urine à la suite de la *cure anti-rabique ;* or il y a hyperleucocytose au cours de ce traitement (Nicolas). Ces faits appuieraient la manière de voir que nous énonçions plus haut.

CHAPITRE VI

TROUBLES DES ÉCHANGES DU CHLORURE DE SODIUM

L'importance générale du chlorure de sodium peut se juger d'après deux faits : sa diffusion et sa quantité à la surface du globe (il constitue 27 p. 1.000 de l'immense masse des océans qui est le milieu vital des êtres marins), et sa constance à un taux élevé chez tous les animaux. Les végétaux en contiennent quatre fois moins environ. Le milieu intérieur animal reste cependant très chloruré, et à un taux fixe ; pour les êtres marins le phénomène paraît très simple ; pour les animaux vivant dans un milieu extérieur non chloruré (poissons d'eau douce et animaux terrestres) les aliments sont la source de la chloruration normale. Bunge puis Quinton ont mis en relief cette nécessité du milieu chloruré pour les cellules animales, et l'analogie à ce point de vue du milieu extérieur des animaux marins et du milieu intérieur (plasmas) des autres animaux.

§ 1. — Rôle physiologique du chlorure de sodium

Pour comprendre son rôle en pathologie il est nécessaire d'analyser son rôle physiologique. Nous allons voir que celui-ci paraît, jusqu'ici, être surtout un *rôle physique ;* la molécule de chlorure très petite, semble rester libre dans l'organisme, rarement combinée, mais présente partout, et servant par sa seule présence et sa circulation incessante aux échanges et aux sécrétions.

1° Statique du NaCl dans l'organisme. — La *quantité totale* du NaCl du corps d'un homme adulte serait environ 200 grammes (BUNGE) pour une faible quantité de chlorure de potassium et très peu de chlorure d'ammonium. Cette quantité n'est pas proportionnellement la même à tous les âges. Elle est plus élevée chez le nouveau-né : 4gr,10 pour un fœtus à terme de 2kgr,700 (HUGOUNENQ). La proportion est plus élevée dans les plasmas circulants que dans les tissus.

Dans le *sang*, les chlorures se trouvent surtout à l'état de chlorure de sodium pour le plasma et de chlorure de potassium pour les globules. Le *sérum* renferme environ 6,75 p. 1.000 de chlorure de sodium (LANGLOIS et RICHET, BOTAZZI). La *lymphe* est plus riche en chlore que le sang complet, mais son sérum donne la même composition que le sérum sanguin. Le *liquide céphalo-rachidien* contient de 5 à 7 grammes de NaCl pour 1.000 (ACHARD, LOEPER et LAUBRY, WIDAL et SICARD). Ainsi le NaCl, par ces plasmas, baigne tous les tissus et toutes les cellules. On sait que c'est précisément la solution à 9 p. 1.000 de sel marin qui est inoffensive *in vitro* pour les plus délicats de nos éléments anatomiques.

2° Excrétion du NaCl. — Elle se fait par tous les émonctoires mais surtout par le rein. Voici les proportions habituelles :

Urines	11gr.60	de NaCl	p. 1.000
Larmes.	13	—	—
Sueur.	2	—	—
Lait de femme	0,60	—	—
Matières fécales.	2	—	p. 100 de cendres.
Crachats de tuberculeux.	10	—	p. 1.000 (CAVENTOU).
— pneumoniques.	5	—	— (BAYLAC).

Nous exposerons plus loin les différentes théories sur le passage et le rôle du NaCl au niveau du rein ; la théorie de KORANYI est actuellement la plus en vogue. *A l'état pathologique* la quantité de sel excrétée peut être très élevée ; les urines peuvent en contenir jusqu'à 80 grammes par jour chez certains

polyuriques (MONGOUR et CARLES, WIDAL, LEMIERRE et DIGNY), nous verrons des variations considérables dans les néphrites et les cardiopathies. Les matières fécales qui n'éliminent par jour que des traces de NaCl (0gr,04 à 0gr,25 de NaCl pro die pour 100 à 150 grammes de matières) peuvent en éliminer beaucoup en cas de diarrhée (jusqu'à 4gr,64 par jour, chez un brightique de WIDAL); la quantité dans la sueur peut être très variable. Mais, *en pratique*, sauf le cas de diarrhée abondante, on peut ne tenir compte pour le *bilan des chlorures* que de ceux de l'urine.

3° Le chlorure de sodium de l'alimentation. — L'appétence de l'homme et des herbivores pour le sel est un fait historique et classique. On écrirait des volumes du plus haut intérêt sur l'histoire du sel à travers les âges (*salaire* des soldats romains, gabelle du moyen âge, luttes des tribus germaniques pour la possession des sources salées, le sel monnaie d'échange pour les caravanes d'Afrique, etc.). Les animaux herbivores sont plus friands de sel que les carnivores; BUNGE en donne l'explication suivante. Il a vu que l'administration des sels organiques de potasse provoque par les reins une élimination correspondante de soude; les sels de potasse se transformeraient d'abord en carbonate de potasse et celui-ci au contact du chlorure de sodium du sang donnerait du chlorure de potassium et du carbonate de soude, lesquels, tous deux étrangers à l'organisme, s'élimineraient par les reins; d'où la déperdition de NaCl sous l'influence des sels de potasse et la nécessité d'en récupérer par l'alimentation. Or la nourriture des herbivores contient précisément beaucoup de potasse; c'est pour cela que les herbivores, les hommes végétariens, les familles pauvres se nourrissant surtout de légumes, consommeraient davantage de sel que les animaux carnivores et les gros mangeurs de viande.

Contre la théorie de BUNGE plaide cependant le fait que certaines peuplades africaines végétariennes ajoutent à leurs aliments du chlorure de potassium en guise de sel (LAPICQUE

Tous les aliments de l'homme contiennent du sel, mais en proportion fort variable; voici quelques chiffres :

Lait de l'Assistance publique de Paris.	1gr,57	p. 1.000	(WIDAL et JAVAL).
Lait de ferme	2 à 2,50	—	(MEILLÈRE).
Œufs	1,66	—	(KŒNIG).
Beurre frais	1 à 14	—	—
Blé	0,13	—	(GAUTIER).
Farine.	0,17	-	—
Haricots.	0,90	—	(KŒNIG).
Pommes de terre	0,57	—	—
Lentilles	2,32	—	—
Viande crue.	0,35 à 1,13	—	(Divers).
Brochet.	0,48		(GAUTIER).

L'homme ajoute le sel aux aliments en quantité fort variable; mais il semble que ce soit un *besoin souvent artificiel* et que le sel surajouté ne soit qu'un condiment (LAPIQUE, WIDAL). Certains peuples n'assaisonnent pas de sel leur nourriture, surtout, il est vrai, ceux qui vivent de la chasse et d'aliments carnés (DASTRE) et si certains herbivores (moutons) sont très friands de sel. Autres à l'état sauvage (lièvres, lapin) n'absorbent que celui des végétaux. LAUFER fait remarquer qu'on ne donne pas de sel aux chevaux.

La *quantité minima nécessaire de sel* par jour pour un adulte doit être environ de 2 grammes (BUNGE, CH. RICHET, AMBARD, MAYER, WIDAL ont supporté pendant des périodes de cinquante jours, vingt-cinq et trente jours, un régime ne renfermant que de 50 à 1gr,75 de NaCl par jour. Cependant la consommation moyenne par tête du sel en Europe est de 17 grammes (DASTRE) : le soldat français reçoit 16 grammes de sel en temps de paix et 2 grammes en campagne.

Il faudrait donc que le sel fut réellement utile à dose assez élevée. WIDAL n'admet cependant pas les méfaits souvent cités de la privation du sel, en raison des arguments développés plus haut. Nous croyons qu'il faut distinguer. Le sel n'est [illegible] à la vie, à la sécrétion urinaire, aux échanges, [illegible] doses de 2 grammes environ, mais dans les [illegible]

un peu exceptionnelles d'une expérience ou d'un traitement. Le jeûneur de Ch. Richet n'excrète que 2 grammes de NaCl par jour et n'aurait besoin que de cette quantité pour réparer ses pertes, mais il est au repos et son organisme réduit ses fonctions au minimum. Il n'en n'est pas de même chez un sujet à état d'activité où les échanges sont très actifs et où le sel est utilisé en bien plus grande proportion. Enfin le sel a certainement un rôle d'excitant normal de la digestion; il sert souvent à masquer le goût des aliments avariés (Laufer) et peut être aussi rendre moins nocifs, soit dans le tube digestif, soit en aidant leur élimination. Il paraît évident que le passage du sel par les urines favorisant leur sécrétion, favorise l'élimination des produits toxiques. Les expériences de Richet ont bien montré que la privation de sel rend l'organisme et les cellules nerveuses plus sensibles aux médicaments et aux toxiques.

Des doses assez élevées de sel sont donc nécessaires au *fonctionnement actif* de l'organisme. Il est possible que ce besoin en sel varie avec les races, les individus, ce qui explique les habitudes de chacun dans l'usage du sel.

Le sel peut devenir toxique à certaines doses.

4° Équilibre chloré de l'organisme normal. — A l'état normal, le taux des chlorures est fixe dans les plasmas, qu'il y ait augmentation ou diminution du sel alimentaire, ou même privation complète et jeûne absolu (Langlois et Richet). A la longue les tissus se déchlorurent un peu chez les animaux nourris avec des aliments absolument privés de sel; si après un régime déchloruré on donne de nouveau du sel, l'organisme en retient d'abord une certaine quantité pour refaire sa provision.

En somme, normalement, l'organisme est et reste en état d'*équilibre chloré*; les plasmas et tissus restent salés à un point voulu qui est le point le plus favorable à l'intégrité et au fonctionnement des cellules. Par conséquent tout le chlorure alimentaire est éliminé à mesure, surtout par les urines. Si le sel alimentaire augmente, le sel urinaire augmente dans les mêmes proportions; si le sel alimentaire diminue ou est supprimé, le sel urinaire diminue considérablement (Schultze, Munck, I

(LUCIANI); il a pu tomber à 0gr,20 par jour chez le célèbre jeûneur Succi, après 15 jours de jeûne (LUCIANI).

Les boissons abondantes entraînent du NaCl en s'éliminant par le rein, mais alors la quantité de sel par litre d'urines diminue; sans cela une polyurie abondante avec ingestion normale de chlorure entraînerait la déchloruration des tissus au-dessous du point normal.

La quantité de NaCl de l'organisme reste donc fixe: celles de l'alimentation et de l'excrétion urinaire varient parallèlement. *Si cet équilibre chloré est rompu, il y a phénomène pathologique.* En tout cas, même lorsqu'il y a rétention pathologique de chlorure de sodium dans les tissus (voir plus loin), la composition du sérum en sel reste fixe : c'est un cas particulier du *mécanisme régulateur de la composition du sang* (ACHARD, LŒPER).

5° **Rôle physiologique du chlorure de sodium.** — La molécule chlorée semble traverser l'organisme sans se modifier et joue surtout un rôle physique.

a. *Rôle physique.* — α) WINTER a bien montré son rôle dans l'*équilibre osmotique* des tissus. Les molécules de NaCl sont très petites et d'une *extrême diffusibilité* qui les rend aptes à traverser, mieux que d'autres corps, les membranes vivantes, et à servir aux échanges moléculaires. La *pression osmotique* (représentée par le point de congélation Δ) reste fixe dans les plasmas organiques malgré les mutations physiques et chimiques de la nutrition ; c'est grâce au chlorure de sodium dont les molécules sans cesse déplacées vont se substituer (HALLION et CARRON) aux molécules mises en mouvement par ces phénomènes de nutrition et d'échanges ; il est *le sel régulateur de la pression osmotique.*

β) *Les variations d'hydratation et de poids* de l'organisme sont en partie sous la dépendance du sel. WIDAL a vu l'hyperchloruration de l'organisme sain succédant à un régime hyperchloruré produire une élimination urinaire exagérée d'eau et de sel avec perte de poids de 1.700 grammes; et inversement une hyperchloruration consécutive amener une rétention d'eau et de chlorures avec récupération du poids : 12 grammes de sel et 1 à 2 kilo-

grammes d'eau constitueraient les quantités flottantes que peuvent perdre ou acquérir des sujets normaux soumis à des régimes extrêmes (WIDAL). A. MAYER a vu qu'en réduisant l'eau d'un régime sans réduire le sel on provoque une légère déshydratation et surtout une soif irrésistible qui appelle l'eau nécessaire à compenser la concentration passagère des tumeurs. LABBÉ et MORCHOISNE ont vu également que les variations brusques de poids sont dues à des décharges brusques d'eau et de chlorures.

γ) Les échanges en chlorure de sodium agissent aussi sur l'*equilibre chimique*. Il semble, en effet, qu'une condition nécessaire au bon fonctionnement cellulaire réside, non seulement dans l'équilibre osmotique, mais encore dans la présence en proportion définie du NaCl qui doit rester la substance cristalloïde prédominante. ACHARD et GAILLARD ont montré que l'introduction en un point de l'organisme d'une substance en solution hypertonique entraîne en ce point l'afflux des molécules de NaCl bien qu'elles y soient inutiles à ce moment pour l'équilibre osmotique.

Le sel agit comme une substance indispensable à l'intégrité et au fonctionnement des éléments anatomiques, comme le *substratum physique du milieu intérieur*. A ce point de vue, ACHARD le différencie des corps générateurs d'énergie chimique qui n'agissent dans les tissus qu'en se décomposant, en donnant de la chaleur et des déchets. Le chlorure de sodium circule sans se combiner ni se décomposer; il ne donne pas de déchets et s'il s'élimine, c'est en nature ; il sert surtout aux échanges de molécule à molécule. ACHARD le compare à *la monnaie qui circule et sert aux échanges* sans se modifier et sans servir directement comme les matières qu'elle sert à acheter.

b. *Rôle chimique*. — Ce dernier point de vue serait trop exclusif. Le chlorure de sodium se décompose et se combine pour certaines fonctions.

α) La *sécrétion chlorhydrique de l'estomac* se fait aux dépens du chlorure de sodium du sang. Les glandes gastriques sécrètent de l'HCl qui, en partie se combine aux albuminoïdes, en partie reste libre. Tout le chlore combiné aux albuminoïdes

paraît rentrer avec le chyle dans la circulation. Ainsi se constitue ce que nous appellerons le *petit cycle du NaCl* par opposition au *grand cycle du NaCl* dont les deux termes extrêmes sont les chlorures alimentaires et les chlorures urinaires.

3° La *combinaison aux albuminoïdes* ne se fait probablement pas que dans l'estomac. GAUTIER, HUGOUNENQ l'admettent pour certaines albumines des tissus. HALLION et CARRION, M. J. TEISSIER ont insisté sur la combinaison du NaCl aux albumines du sang, expliquant ainsi, soit certaines différences de coagulabilité du sang après injections chlorurées intra-vasculaires, soit la rétention pathologique du chlore dans les tissus.

§ 2. — LE CHLORURE DE SODIUM EN PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Le grand intérêt de la question réside dans la *rétention pathologique du chlorure* qui intervient dans les maladies des reins, du cœur et dans les maladies infectieuses.

1 **Rétention des chlorures.** — Dans nombre de maladies l'équilibre chloré est rompu et l'organisme se surcharge de chlorures. Cette rétention a été étudiée en France surtout par ACHARD, par CLAUDE, par WIDAL et leurs élèves ; à l'étranger par BOHNE, MARISCHLER, STEYRER, STRAUSS, dans les néphrites. Elle existe au maximum dans certaines néphrites, dans l'asystolie, dans la plupart des états fébriles ; son importance est capitale pour la pathogénie de l'urémie, des œdèmes, des processus infectieux. Elle s'accompagne le plus souvent d'hydratation des tissus (œdèmes, épanchements) mais elle ne l'entraîne pas forcément (rétention sèche de Widal).

2° **Siège et pathogénie de la rétention.** — Le fait capital bien mis en lumière par ACHARD et LŒPER c'est que *la rétention n'a jamais lieu dans le sang mais bien dans les tissus ;* que la cause de cette rétention soit locale ou générale, ou réside dans un trouble de la fonction urinaire. L'eau salée injectée dans le sang ne mo-

difie pas la composition et la tension osmotique de celui-ci : par un mécanisme régulateur, le sang se débarrasse des chlorures et de l'eau en excès et les fait passer dans les tissus, ou les élimine par le rein.

ACHARD et LŒPER lient les uretères et injectent ensuite de l'eau salée dans le sang ; la composition de celui-ci revient rapidement à la normale et les tissus se chargent de sels ; dès qu'on lève la ligature urétérale les chlorures s'éliminent en passant des tissus au sang et rapidement de celui-ci à l'urine.

C'est cette *rétention tissulaire* avec hydratations parallèles qui provoque les *œdèmes* ou les *épanchements* selon qu'elle est générale ou locale. Mais cette rétention peut être *sèche* (WIDAL) sans hydratation. R. MARIE a vu que dans certains cas de rétention il y avait beaucoup moins d'eau fixée que ne le comportaient les chlorures retenus, et, dans certains cas de décharge, beaucoup moins d'eau éliminée que ne le comportaient les chlorures excrétés. *Une partie des chlorures serait donc fixée* dans les tissus (MARIE) probablement *à l'état de combinaison albuminoïde* (J. TEISSIER).

Les causes de la rétention sont de trois ordres : rôle du rein, rôle de la circulation, rôle des tissus. Nous les envisagerons à propos des maladies des principaux organes.

3° Élimination pathologique des chlorures. — C'est celle qui se produit pour des causes indépendantes du régime alimentaire.

a. *Crises chloruriques.* — Le plus souvent l'élimination exagérée est consécutive à la rétention chlorée et se fait par crises *chloruriques* dans les néphrites, les maladies infectieuses, les cardiopathies.

b. *Hyperchlorurie permanente ; diabète insipide hypercholorurique.* — L'hyperchlorurie peut aussi se faire de façon permanente et continue, surtout dans la néphrite interstitielle. MM. J. TEISSIER et PAUL COURMONT ont publié un cas de néphrite atrophique, avec hyperchlorurie constante très élevée, avec polyurie, polydypsie, amaigrissement, desséchement des tissus, réalisant un syndrome auquel ils ont donné le nom de diabète

insipide hyperchlorurique, JACQUES NICOLAS a publié un second cas de ce syndrome.

c. *Rapports entre l'hyperchlorurie et l'élimination des autres substances.* — Dans les crises polyurique et hyperchlorurique des néphrites ou des maladies infectieuses le taux des phosphates, de l'urée, n'est pas en rapport avec celui du chlore (ACHARD et LOEPER, WIDAL et JAVAL) ; il y a *élimination dissociée.* Ce n'est que dans la polyurie terminant les crises d'asystolie que de grandes quantités de ces substances s'éliminent parallèlement.

L'excrétion d'eau urinaire n'est pas parallèle à l'excrétion chlorée. L'hyperchlorurie entraîne cependant en général la polyurie, mais non constamment. D'autre part la polyurie existe sans hyperchlorurie (WIDAL LEMIERRE et DIGNE) et même avec un taux extrêmement bas de chlorures.

d *Chlorure de sodium et polyuries.* — L'urine n'a pas une teneur fixe en chlorure, il n'y a donc pas un rapport fixe entre l'eau et le sel, entre l'excrétion de sel et la polyurie.

Cependant, d'une façon générale et chez un sujet sain, l'augmentation de l'ingestion de sel augmente la quantité des urines. MUNCK, par des expériences de circulation artificielle, a montré le rôle diurétique du NaCl.

Dans les néphrites à type interstitiel la polyurie s'accompagne souvent d'hyperchlorurie. La polyurie critique des cardiopathies est à peu près toujours hyperchlorurique, celle des maladies infectieuses l'est ordinairement, mais l'hyperchlorurie peut manquer dans les cas trainants et à rechute.

Dans les polyuries nerveuses, les chlorures sont ordinairement augmentés (EHRARDT, MATHIEU, SOUQUES). Mais pour WIDAL, DIGNE et LEMIERRE « polyurie et polychlorurie sont deux phénomènes absolument indépendants », et, dans ces polyuries nerveuses, l'hyperchlorurie tient souvent à une ingestion élevée de sel par caprice ou manie alimentaire. L'ingestion de boissons non salées donne de la polyurie sans hyperchlorurie.

4° **Moyens d'étude.** — On cherche la quantité des chlorures éliminés par l'urine et on la compare aux chlorures ingérés. CLAUDE et MAUTÉ ont conseillé l'épreuve de la chlorurie alimen-

taire (ingestion d'un excès déterminé de sel, dosage de la quantité qui passe dans les urines et détermination des valeurs cryoscopiques) pour le pronostic des néphrites. On peut comparer la quantité des chlorures urinaires à celle du sérum sanguin. Pour toutes ces mensurations il faut faire le *dosage chimique* (très facile) des chlorures ; la cryoscopie ne peut suffire à elle seule, à cause de la présence des autres molécules soit dans l'urine, soit dans le sang, soit dans les sérosités. Le taux des chlorures varie peu dans les plasmas (ACHARD et LŒPER), ce sont les molécules d'urée et des matériaux de désassimilation qui élèvent le point cryoscopique du sang dans les néphrites (RICHTER et ROTH, ACHARD, WIDAL).

La *balance* est un procédé clinique commode qui peut permettre d'apprécier la rétention ou l'élimination des chlorures urinaires (grâce à l'eau qu'ils entraînent) comparés aux chlorures ingérés (WIDAL et JAVAL, J. COURMONT et GENET).

§ 3. — LE CHLORURE DE SODIUM EN PATHOLOGIE RÉNALE

Ce que nous avons dit de l'élimination et de la rétention urinaire normale des chlorures permet de comprendre l'importance de cette question en pathologie.

La *rétention chlorée* au cours des néphrites a été étudiée par BOHNE en 1897, puis surtout par ACHARD et LŒPER, MARISCHLER STEYRER. CLAUDE et MAUTÉ ont institué la chlorurie alimentaire comme pronostic.

Enfin WIDAL avec ses élèves, LEMIERRE et JAVAL, a non seulement étudié la question au point de vue théorique mais l'a fait entrer dans le domaine fécond de la pratique en montrant ses rapports avec les *œdèmes* et en instituant la *cure de déchloruration*.

1° L'élimination du chlorure dans les néphrites. — Normalement, sans traitement ni régime spécial, un brightique peut présenter des troubles de l'élimination chlorée.

a. *Rétention.* — Le plus souvent c'est de la rétention ; le taux des chlorures urinaires peut tomber à quelques grammes ; il

en général diminution parallèle de la quantité d'urines. Si l'alimentation continue à contenir beaucoup de NaCl celui-ci s'accumule dans les tissus entraîne de l'eau et donne ainsi les œdèmes. Ceci se voit surtout dans les néphrites dites à prédominance épithéliale (néphrite hydropigène de CASTAIGNE).

Dans certaines lésions unilatérales du rein (rein chirurgical) le cathétérisme urétéral a permis de voir que le NaCl est sécrété en moins grande abondance par le rein malade (ALBARRAN et BERNARD).

A la période terminale de la plupart des néphrites, le rein ne laisse plus passer que des traces de chlorures même sous l'influence du régime déchloruré et des diurétiques.

b. *Hyperchlorurie.* — Nous avons, avec M. J. TEISSIER, mis en évidence ce fait que beaucoup de néphrites interstitielles s'accompagnent d'élimination chlorée exagérée ; dans un cas nous avons observé une élimination permanente de 30 grammes de NaCl par jour. CLAUDE et BURTHE avaient montré que l'élimination moléculaire peut être très accusée dans beaucoup de néphrites scléreuses à hypertension, mais avec grande variabilité dans l'excrétion chlorée. ACHARD et LŒPER avaient noté plutôt une diminution de celle-ci.

Dans les néphrites aiguës il y a des crises polyuriques d'élimination chlorée spontanée.

L'hyperchlorurie peut être d'une intensité et d'une durée extraordinaire sous l'influence des diurétiques. Un malade de WIDAL ayant pris pendant trois jours de la théobromine, élimina en dix-sept jours 171 grammes de chlorures et $28^{kgr},500$ de son eau d'hydratation.

2° Action nuisible du NaCl dans les néphrites. — Lorsqu'il y a rétention de chlorure de sodium, l'absorption de celui-ci est dangereuse, et peut produire les œdèmes, augmenter l'albuminurie, provoquer l'urémie.

a. *NaCl et œdèmes.* — M. WIDAL a montré d'une façon saisissante ce rôle. Lorsqu'on donne du NaCl à un brightique en état de rétention on voit le poids du malade augmenter, puis apparaître les œdèmes. Si on le soumet au régime déchloruré

les œdèmes se résorbent, le poids diminue. C'est que, dans premier cas, le malade ingère plus de chlorure qu'il n'en exc et que dans le second il en excrète plus qu'il n'en n'ingère : courbes comparées du poids, des œdèmes, de l'excrétion et l'ingestion chlorée sont démonstratives.

b. *Rétentions sèches.* — Dans certains cas cependant peut y avoir rétention sans hydratation et sans œdèmes rét tion sèche d'Ambard et Beaujard). Chez un malade ces auto ont pu réaliser une rétention sèche de 50 grammes de Na sans augmentation notable de poids. Un de nos malades, autre de Widal éliminaient plus de sel qu'ils n'en ingérai sans avoir eu d'œdème et sans perte de poids. Cette rétenti sans hydratation s'expliquerait par combinaison du NaCl a albumines des tissus (J. Teissier).

c. *Rôle du NaCl dans l'urémie.* — Bohne attribuait les ph nomènes nerveux de l'urémie à une intoxication par le chloru Widal pense que nombre de phénomènes viscéraux (pulmonair nerveux) sont dus à l'œdème interstitiel précédant ou accomp gnant les œdèmes périphériques. J. Courmont a déterminé ch des brightiques des crises d'urémie par des injections de chl rure de sodium. Dans ces cas l'organisme serait sursat de sel et d'eau ; Widal a créé le mot de *chlorurémie* pour exp mer cet état. L'organisme fait effort pour se débarrasser d chlorures, ainsi que de l'urée, par les émonctoires autres que rein. La diarrhée des brightiques renferme beaucoup de sel ; les vomissements en contiennent : tel malade n'absorbait que l'eau lactosée et vomissait de l'eau salée. Il va sans dire que mot de chlorurémie ne veut pas dire que le sang soit surchar de NaCl puisque nous avons vu qu'il s'en débarrasse immé tement et que l'excès de sel va dans les tissus. L'excès NaCl n'agit probablement pas comme toxique, car il est moins toxique des sels de l'organisme, mais il encombre tissus par l'eau qu'il entraîne. Il est encore plus probable qu agit surtout sur le fonctionnement rénal et contribue à entrav l'élimination des substances vraiment toxiques facteurs d l'urémie. Il peut agir sur le rein, soit en provoquant l'œd interstitiel de M. J. Renaut (Widal), soit en soumettant le

glomérules et les cellules des tubuli déja lésés à un véritable surmenage (CLAUDE) qui entrave leurs fonctions, soit simplement en encombrant le rein (ACHARD) ; il ne semble pas en effet être toxique pour les cellules rénales (expériences in vitro de CASTAIGNE et RATHERY) comme le croyait DUFOUR.

d. *Rôle du NaCl dans l'albuminurie.* — Nous étudierons ce rôle (p. 735). Les théories précédentes peuvent l'expliquer. WIDAL qui a le premier étudié les variations de l'albuminurie avec les périodes de chloruration ou de déchloruration alimentaire, et de rétention ou d'élimination chlorée, pense que le régime déchloruré peut faire disparaître les petites albuminuries et diminuer les grosses, et que, réciproquement l'ingestion de certaines quantités de NaCl peut augmenter certaines albuminuries.

3° Dissociation de l'élimination du NaCl et de l'urée. — La rétention peut exister simultanément pour ces deux substances dans le mal de Bright, mais en général il n'y a pas parallélisme dans leur excrétion (WIDAL et JAVAL). Dans les néphrites à prédominance épithéliale, le filtre est percé (BARD) pour l'urée, dont l'élimination est normale ou exagérée, comme pour le bleu de méthylène, alors que les chlorures sont retenus.

Dans les néphrites chirurgicales (ALBARRAN et LUYS) au contraire les chlorures s'éliminent plus facilement que l'urée dans 70 à 80 p. 100 des cas examinés.

Il y aurait pour WIDAL un type de brightique azotémique (rétention d'urée) à opposer au brightique chlorurémique. L'urée s'*accumule dans le sang* (voir les conditions de la formation et de l'élimination de l'urée p. 555) avec d'autres matériaux de désassimilation et donne une *urémie sèche* (inappétence, vomissements, cachexie et amaigrissement rapide) à opposer à l'*urémie hydropigène* causée par la rétention chlorurée (WIDAL et JAVAL). ACHARD n'admet pas cette distinction et a vu la rétention portant seulement sur l'urée donner des œdèmes.

4° Mécanisme pathogénique de la rétention chlorurée. On invoque pour expliquer le mécanisme pathogénique de la

rétention chlorurée, les trois facteurs suivants : *rôle du rein, rôle de la circulation, rôle des tissus.*

a. *Rôle du rein.* — Ce rôle est indiscutable. M. WIDAL l'admet presque exclusivement et invoque un *trouble fonctionnel électif* et une imperméabilité rénale spéciale pour le chlorure. Les faits pathologiques et certaines expériences plaident en faveur de cette hypothèse. BECK et GLUZINSKI à la suite de ligature de l'uretère, M. LÉPINE en exerçant une contre-pression dans l'uretère, ont précisément observé un trouble fonctionnel *électif* de l'élimination des chlorures, alors que l'excrétion des autres substances n'était pas modifiée dans le même sens. Nous avons vu que dans les néphrites chirurgicales unilatérales l'élimination chlorée est moins diminuée que celle de l'urée. M. ACHARD objecte que dans les néphrites interstitielles où les lésions sont très marquées il n'y a pas de rétention chlorurée. Peut-être faut-il faire intervenir dans ces cas le facteur hypertension qui manque souvent dans d'autres néphrites.

b. *Rôle de la circulation.* — Indiscutable pour la rétention chlorée de l'asystolie (voir plus loin), ce rôle doit être invoqué pour expliquer la différence d'élimination du chlorure dans les néphrites épithéliales et interstitielles.

c. *Rôle des tissus.* — Considéré comme hypothétique par WIDAL, le *facteur interstitiel* de la rétention chlorée est défendu par ACHARD : J. TEISSIER et RAYNAUD, GRASSET et GAUSSEL s'y rallient. Le fait capital, démontré par ACHARD, est que la rétention chlorurée peut être produite expérimentalement dans les tissus, sans trouble circulatoire ni lésion rénale, par injection d'une substance étrangère (ACHARD et GAILLARD) ou par rétention d'urée (cas clinique d'ACHARD et PAISSEAU). De plus, il est certain que dans les cas de *rétention sèche* le chlorure paraît fixé sur les tissus et comme appelé par eux sans hydratation. Il se peut donc que des substances non éliminées par le rein malade aillent dans les tissus produire un œdème tenant le milieu entre l'œdème purement passif et l'œdème inflammatoire où le rôle actif des tissus est indiscutable.

5° Valeur pronostique de la rétention chlorurée.

L'élimination des chlorures n'a pas en elle-même une grande signification pronostique ; car si elle est très accusée dans certaines néphrites interstitielles graves, d'autre part les très faibles doses de chlorures urinaires se rencontrent chez presque tous les brightiques à la dernière période.

Claude et Mauté ont proposé l'épreuve de la *chloruration alimentaire expérimentale* pour étudier « les modifications apportées à l'excrétion chlorurée dans ses rapports avec celle des substances achlorées de l'urine, par l'ingestion d'une dose connue de chlorure de sodium en excès expérimentalement administrée ». On dose les chlorures urinaires et par la cryoscopie on détermine les valeurs Δ et δ et leur rapport (voir p. 693). Les auteurs ont établi quatre types d'élimination dont le pronostic est différent. Le pronostic est bon ou assez bon lorsque le sel est rapidement éliminé avec ou sans augmentation des matériaux achlorés ; il est grave lorsque l'élimination du sel est retardée avec augmentation de la diurèse moléculaire totale et élaborée ; il est fatal lorsqu'il n'y a pas d'augmentation des chlorures urinaires. MM. Raynaud et Jouffray, élèves de M. Teissier, ont confirmé ces données.

M. J. Teissier a proposé comme méthode exempte des dangers de la chloruration artificielle, la *chlorurie alimentaire spontanée*. On tient compte du NaCl ingéré avec les aliments et on rapproche son élimination des valeurs cryoscopiques qui nous renseignent sur la dépuration urinaire, et d'autre part de la *tension artérielle*, facteur important nous fixant sur l'activité cardiaque. La notion de pression artérielle est en effet de toute importance ; la méthode est clinique et pratique.

6° **La cure de déchloruration**. — Instituée par Widal et Javal, elle est basée sur toutes les considérations précédentes, sur le rôle nocif des chlorures retenus dans l'organisme. Son principe est de priver de chlorure les malades chez lesquels celui-ci est retenu dans les tissus ou les liquides d'œdème par insuffisance d'élimination rénale. Ses résultats souvent merveilleux, surtout sur les œdèmes, sont à la fois une conséquence et une nouvelle preuve du rôle capital joué par le chlorure de

reprises par RANVIER. La ligature isolée de la veine fémorale ne produit pas d'œdème à elle seule, mais l'œdème apparaît si on sectionne en même temps le nerf sciatique du même côté.

Pour CONHEIM il se produit dans cette expérience une hypertension locale par paralysie vaso-motrice et cette hypertension s'ajoute aux effets de la ligature veineuse.

En tout cas le facteur vaso-moteur doit jouer un rôle dans bien des cas. Il explique la mobilité des œdèmes brightiques, leur siège souvent contraire aux lois de la pesanteur, et enfin la localisation spéciale de certains *œdèmes unilatéraux* d'origine rénale indiscutable, mais occasionnés par un traumatisme unilatéral lombaire, une sciatique, etc. (POTAIN).

Il se peut aussi que dans les grands œdèmes brusques du début des néphrites aiguës un rôle puisse revenir aux *toxines vaso-dilatatrices* d'origine microbienne qui, produisant la néphrite, conditionneraient aussi les œdèmes ou du moins leur généralisation (BOUCHARD, CHARRIN et GLEY, ROGER et JOSUÉ).

D. THÉORIE OSMOTIQUE, RÔLE PRINCIPAL DES CHLORURES. — THÉAULON, élève de LÉPINE, avait déjà soutenu la théorie osmotique des œdèmes, basée sur les travaux de WINTER sur l'équilibre isotonique des humeurs de l'organisme ; les œdèmes seraient produits lorsque l'équilibre est rompu au profit des tissus, car l'eau du plasma irait alors rétablir dans les espaces interstitiels le point isotonique accidentellement détruit.

Les travaux de ces dernières années (ACHARD, WIDAL et leurs élèves) ont précisé le rôle des chlorures, donnant une base expérimentale et clinique à la part de vérité renfermée dans chacune des théories précédentes.

HALLION et CARRION en 1899 étudient l'effet sur les œdèmes des injections salines à divers titres de concentration chez le lapin et le chien. Ils voient que les solutions hypertoniques produisent de l'œdème pulmonaire analogue à celui des brightiques et des aortiques, et montrent le danger à ce point de vue des solutions salines trop concentrées. CHAUFFARD en 1900, dans une observation du plus haut intérêt d'ictère infectieux avec urines rares et pauvres en chlorures, montre que les injections

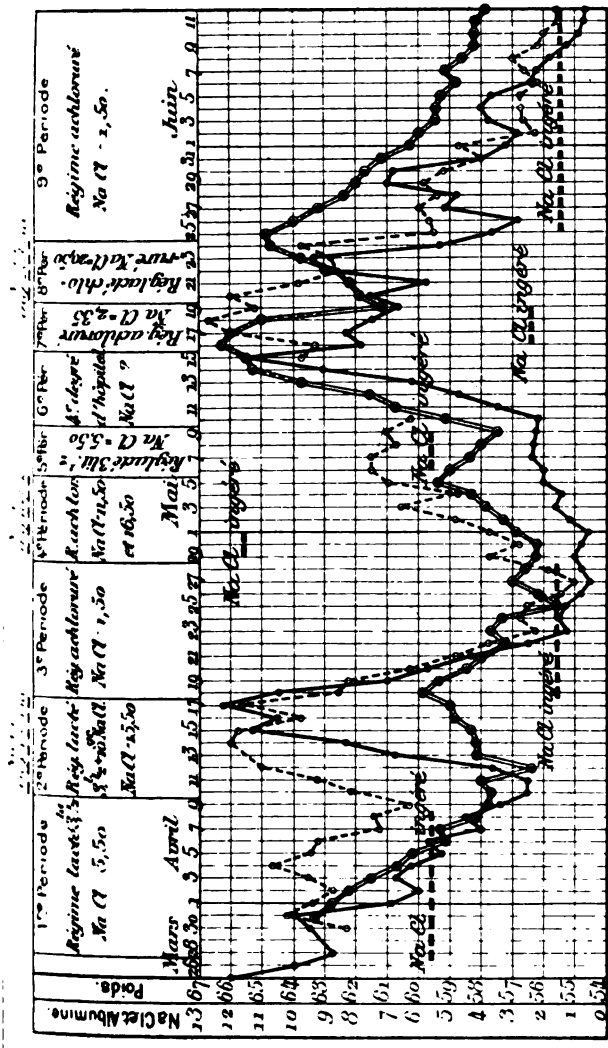


Fig. 84. — Tracé montrant les variations du poids, des œdèmes et de l'albuminurie d'un brightique sous l'influence de l'ingestion et de l'excrétion urinaire du chlorure de sodium (empruntè à WIDAL et JAVAL).

On voit le poids et les œdèmes augmenter avec l'ingestion du NaCl et baisser avec le régime déchloruré.

salines peuvent ne pas être éliminées, mais être retenues *dans les tissus*, augmenter ainsi le *poids* du malade et enfin provoquer de l'*œdème* (œdème de la face chez son malade).

HAMBURGER avait bien montré que les différences de pression osmotique du sang dues à des injections hyper ou hypo-toniques sont passagères et que l'équilibre se rétablit vite.

Mais ce sont surtout les expériences répétées d'ACHARD et ses élèves (LOEPER, AUBRY) et leurs observations cliniques qui ont bien montré les deux faits capitaux suivants : le *mécanisme régulateur de la composition du sang* et le *passage rapide dans les tissus* du NaCl en excès du sang. Quelles que soient les causes d'augmentation des chlorures du sang (injections salines ou causes pathologiques autonomes) celui-ci garde une composition fixe en chlorures.

A l'état normal ce sont les reins qui éliminent le surcroît d'eau et de sels. Si on lie les uretères d'un animal, le sang garde cependant sa composition fixe, et les chlorures injectés dans les veines passent dans les tissus ; en même temps ceux-ci entraînent l'eau nécessaire à leur dilution et déterminent ainsi une hydropisie des grandes séreuses et un œdème interstitiel constaté par ACHARD dans le tissu musculaire. Le même mécanisme a lieu dans le cas de néphrite pour l'œdème des brightiques.

C'est M. WIDAL et ses élèves (LEMIERRE et JAVAL) qui ont *prouvé cliniquement, de façon définitive*, ce rôle hydropigène du chlorure dans les néphrites, en montrant : 1° que chez certains brightiques la seule ingestion de chlorures, en dehors de toute autre cause, peut provoquer des œdèmes par rétention rénale de cette substance ; 2° que la déchloruration alimentaire *à elle seule* peut faire disparaître les œdèmes par élimination rénale des chlorures du tissu interstitiel. A cette démonstration se joignit une nouvelle méthode thérapeutique, la *cure de déchloruration* (WIDAL et JAVAL) dont les effets parfois merveilleux confirmés à Lyon par J. COURMONT et GENET sont à la fois une conséquence et une démonstration de la théorie. Le sel est nuisible aux brightiques en état de rétention chlorée ; sans parler des autres effets indiqués plus haut, il augmente ou provoque chez eux les œdèmes : l'œdème visible est précédé d'une période de *prœdème* ou seul

la balance indique l'hydratation de l'organisme. Au contraire, la privation de sel permet au rein d'éliminer celui des tissus et des œdèmes ; ceux-ci diminuent et peuvent disparaître. La balance et les pesées journalières permettent de suivre et de mesurer d'une façon originale et pratique l'hydratation ou la déshydratation chlorurée de l'organisme (WIDAL et JAVAL, J. COURMONT et GENET). On peut donner aux brightiques des aliments très variés, à condition qu'ils soient privés de sel, ou que celui-ci soit dosé d'après l'élimination rénale; au contraire l'aliment classique des brightiques, le lait lui-même peut entretenir ou provoquer les œdèmes si on le sale. WIDAL met bien en évidence ce fait paradoxal du lait qui est nuisible s'il est salé et des aliments ordinaires qui sont très bien tolérés et laissent résorber les œdèmes s'ils sont dessalés.

Cette amélioration des brightiques n'est d'ailleurs pas seulement extérieure au point de vue des œdèmes; les œdèmes interstitiels viscéraux disparaissent et une amélioration générale est consécutive.

Sans doute, en pratique, cette cure de déchloruration doit souvent s'accompagner de la médication cardiaque et diurétique classiques ; mais les cas typiques où la déchloruration suffit à elle seule sont la meilleure preuve du *rôle de la rétention des chlorures dans l'œdème* (Voir fig. 84).

E. DISCUSSION DU RÔLE DE CHAQUE FACTEUR. — Le rôle des différents facteurs de l'œdème invoqués par chacune des théories précédentes peuvent se résumer de la façon suivante.

a. *Cas où la rétention chlorurée est le facteur essentiel.* — Ce sont les cas de néphrites si bien étudiés par WIDAL où l'œdème apparaît ou augmente par la seule ingestion de sel et disparaît par la seule cure de déchloruration.

b. *Cas où la rétention chlorurée n'est pas le facteur essentiel.* — Pour ACHARD et PAISSEAU la rétention d'autres substances (urée) peut amener de l'œdème sans rétention chlorée. WIDAL et JAVAL refusent ce rôle à l'urée qui, pour eux, reste dans le sang et ne passe pas dans les tissus.

c. *Cas où la rétention chlorurée n'entraîne pas d'hydrata-*

tion des tissus. — Ce sont les faits de B. MARIE et surtout d'AMBARD et BEAUJARD où il y a « rétention sèche » (Voir plus haut).

La rétention chlorurée n'entraîne donc pas forcément des effets hydropigènes et de l'œdème.

Quoi qu'il en soit, et même lorsque la rétention des chlorures joue un rôle prépondérant, d'autres facteurs encore sont à examiner.

d. *Rôle du rein.* — Il est essentiel pour WIDAL, et paraît manifeste dans les cas cités plus haut ; il y a *imperméabilité élective* du rein pour le sel, d'où la rétention, d'où l'œdème. ACHARD critique cette théorie. Mais les expériences de LÉPINE ont bien montré la possibilité, réalisée expérimentalement, d'une dissociation extrême de la perméabilité rénale pour les différentes substances et notamment le NaCl.

e. *Rôle des tissus.* — ACHARD se basant sur ses expériences de rétention du sel et de l'eau par les tissus chez des animaux exempts de lésion rénale attribue un rôle essentiel aux tissus dans l'œdème et invoque un « *facteur interstitiel* ». Les déchets toxiques non éliminés s'accumuleraient dans les tissus et sous cette influence ceux-ci attireraient l'eau et les sels, comme dans les expériences d'ACHARD et GAILLARD. WIDAL critique cette théorie. Le rôle des tissus nous paraît marqué surtout lorsqu'il n'y a précisément pas d'œdèmes et rétention sèche, ou bien lorsque l'œdème persiste malgré la déchloruration. La combinaison du NaCl aux albuminoïdes entrerait en jeu.

f. *Rôle de la circulation.* — Il n'est probablement qu'adjuvant dans les œdèmes des néphrites; mais il est certain que la faiblesse cardiaque et le ralentissement de la circulation favorisent la stase dans les tissus et le mauvais fonctionnement du rein dans les néphrites parenchymateuses ou « hydropigènes ».

g. *Rôle du système nerveux.* — Il paraît indiscutable dans certains cas (voir plus haut la théorie vaso-motrice).

h. *Rôle des lymphatiques radiculaires.* — Enfin il nous semble qu'on laisse trop dans l'ombre le rôle des radicules lymphatiques *dans la resorption des œdèmes.* Le liquide d'œdème venu par les capillaires, infiltré entre les mailles du tissu conjonctif lâche, se résorbe, au moins en partie, par les origines lymphatiques

Lorsque l'œdème ne se résorbe pas, cela tient tout d'abord à ce que les conditions de circulation et de composition du sang s'y opposent (stase sanguine et augmentation continuellement répétée de la concentration moléculaire). Mais souvent, alors que le rein redevient perméable, que la circulation se rétablit et que le sang se dépure facilement, on voit persister les œdèmes. C'est que le tissu interstitiel continuellement distendu, baigné de produits peut-être toxiques, mal nourri, s'est modifié et n'est plus apte à la résorption du liquide interstitiel. Il y a *imperméabilité lymphatique* qui se substitue alors aux autres causes pour entraîner la persistance des œdèmes ; la résorption ne se fait plus parce que la *filtration de retour est interrompue*. On sait d'ailleurs qu'à la longue le tissu interstitiel se modifie si bien sous l'influence de l'œdème qu'il aboutit à la sclérose (Bard, Piery) ; avant le stade de sclérose existe le stade d'imperméabilité. Aux deux bouts du cycle morbide qui aboutit à la formation et à la rétention des œdèmes, nous trouvons une imperméabilité de deux membranes filtrantes : imperméabilité rénale et imperméabilité lymphatique.

2° Pathogénie des œdèmes des cardiaques. — Ici le rôle primordial est évidemment aux conditions circulatoires. La diminution de pression et surtout la *diminution de vitesse sanguine* permettent : 1° la congestion et les troubles de fonctionnement du rein ; 2° la stase périphérique. Il semble bien que, pendant un temps tout au moins, il y ait surtout *rétention mécanique* de l'eau et du NaCl, sans action des tissus, sans altérations rénales. Ce qui le prouve c'est que sous l'influence d'un tonique cardiaque puissant (digitale) les œdèmes peuvent disparaître en même temps que se rétablissent les conditions normales de circulation, de pression et de sécrétion rénale. Les chlorures s'éliminent alors parallèlement aux autres substances (phosphates, urée); les crises polyuriques bienfaisantes des asystoliques sont les seules dans lesquelles il y ait élimination parallèle de l'eau, du NaCl, et des phosphates et de l'urée parce que les tissus et le rein n'ont qu'un rôle passif (Achard) ; les premiers cèdent leurs différents sels, et les reins les éliminent

indistinctement car il n'y a pas de lésion rénale et pas de dissociation de la perméabilité comme dans les néphrites. L'hyperchlorurie provoquée chez les cardiaques par la digitale et ses succédanés a été étudiée par HUCHARD, MERKLEN, CHAUFFARD qui montrent son évolution parallèle avec la polyurie et la diminution de poids des malades par déshydratation.

Réciproquement ACHARD et LAUBRY ont vu, ainsi que WIDAL et LESNÉ, l'aggravation des œdèmes par l'ingestion de 10 grammes de NaCl. WIDAL, FROIN et DIGNE, VAQUEZ et DIGNE ont étudié systématiquement l'action des chlorures ingérés sur les œdèmes des cardiaques et les applications de la *cure de déchloruration*.

Ici les résultats ne sont pas les mêmes que dans les néphrites car le facteur circulatoire est le principal, et les médicaments cardiaques ont plus d'influence que la privation de chlorure. Ce qui le prouve bien c'est l'action nuisible du sel chez certains asystoliques (augmentation des œdèmes) et la tolérance très grande que peuvent présenter ces mêmes malades lorsque la digitale a rétabli leur circulation. Mais il n'est pas indifférent pour un asystolique de prendre beaucoup de sel ou de s'en priver. Le sel surtout en excès peut augmenter les hydropisies. Par contre le régime déchloruré ne peut guère qu'arrêter l'extension des œdèmes et l'augmentation du poids. Les médicaments cardiaques seuls amènent l'élimination d'eau et de chlorures et la fonte des œdèmes. Lorsque le cœur a repris sa tonicité, le sel est parfois bien supporté ; parfois au contraire le chlorure provoque à lui seul le retour des accidents et le NaCl prudemment administré pourrait ainsi donner un élément de pronostic (VAQUEZ et DIGNE). Ces mêmes auteurs conseillent donc le régime hypochloruré dans les cardiopathies et tous les mois une période de quatre jours de déchloruration stricte en même temps qu'on administre la digitale. Chez beaucoup d'asystoliques la privation de sel reste sans effet lorsque le cœur et les organes sont trop touchés.

3° Rôle du chlorure de sodium dans les épanchements passifs. — Le sel joue dans la production et l'augmentation des épanchements des séreuses un rôle analogue à celui qu'il a

dans la pathogénie des œdèmes. Ce rôle se conçoit facilement pour les épanchements des brightiques et des cardiaques, du moins pour les épanchements *purement passifs* (ascites, hydrothorax), car pour les autres (pleurésies) d'autres facteurs interviennent (infection, infarctus, etc.).

Les faits les plus intéressants concernent les *ascites des cirrhoses du foie*. OLMER et AUDIBERT, ACHARD et PAISSEAU, WIDAL, FROIN et DIGNE, CHAUFFARD ont étudié l'influence du sel dans ces cas. L'ingestion de sel favorise l'augmentation de ces épanchements; la déchloruration l'arrête ou du moins la diminue. Nous avons publié un cas de *guérison d'ascite* d'une cirrhose hypertrophique alcoolique par la cure de déchloruration après ponction : l'abstinence de sel empêcha la reproduction de l'ascite et amena un véritable desséchement du malade ; par la suite il reprit malgré nous un régime très salé et l'ascite se reproduisit alors.

§ 5. — LE CHLORURE DE SODIUM ET L'INFECTION

La rétention et l'élimination des chlorures est fort intéressante à étudier dans les maladies infectieuses ; le NaCl semble jouer un rôle actif dans certains processus de l'infection et de la défense (agglutination).

1° Rétention, puis élimination des chlorures dans l'infection. — La rétention des chlorures a été notée dès 1850 par REDENTBACHER dans la pneumonie, puis par J. VOGEL enfin par ACHARD et LAUBRY dans nombre d'infections aiguës.

Le début de la rétention peut être progressif (fièvre typhoïde) ou très brusque. Ces derniers auteurs ont vu, au deuxième jour d'un erysipèle, les chlorures urinaires tomber de $12^{gr},50$ à $0^{gr},26$.

Le degré de la rétention est très variable et ne semble pas en rapport avec la gravité de la maladie (ACHARD).

L'élimination des chlorures se fait souvent par *crises polyuriques et hyperchloruriques*. Celles-ci se font en général au moment de la convalescence et de la défervescence, peuvent être massives

et très brusques (pneumonie) ou au contraire plus atténuées et plus prolongées. L'élimination chlorurée semble être traînante dans les maladies à résolution lente ; la crise chlorurique est absente ou incomplète dans les cas à rechute et à complications. Il y aurait là un certain élément de pronostic en comparant les courbes d'élimination chlorée aux courbes des autres phénomènes critiques : hypothermie, agglutination, etc...

Les *autres crises urinaires* n'ont pas un rapport constant avec la crise chlorurique. La polyurie est ordinairement parallèle à l'élimination du sel ; mais on peut voir polyurie sans hyperchlorurie et réciproquement.

Les *phosphates* (Achard, Laubry et Thomas) s'éliminent indépendamment des chlorures et l'élévation de leur excrétion n'est pas un phénomène favorable comme celle des chlorures.

L'*urée* peut de même s'éliminer en discordance complète avec les chlorures. Achard et Laubry ont vu un typhique éliminer 3 litres et demi d'urines avec 97 grammes d'urée et seulement 2 grammes de chlorures. Dans un cas d'ictère infectieux, Chauffard a observé une polyurie de 5 litres et demi avec 130 grammes d'urée et 0gr,50 de chlorures.

Dans les maladies chroniques l'élimination chlorurée est également très variable.

2° Épanchements tuberculeux. — Koranyi, Lesné et Ravaut, Achard, Laubry et Grenet, Micheleau, Chauffart et Boidin, Paul Courmont et Jacques Nicolas ont suivi la rétention et l'élimination chlorurée dans la pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse. Les chlorures urinaires sont diminués pendant la période d'augment de l'épanchement où le liquide pleural attire le sel ; à ce moment l'ingestion d'un excès de chlorure augmente l'épanchement et le sel ne passe pas dans les urines. Au moment de la résorption de l'épanchement les chlorures s'éliminent en abondance par le rein. Nous avons étudié avec J. Nicolas cette crise polyurique hyperchlorurique de la résorption des pleurésies ; elle est d'autant plus accusée que la pleurésie guérit plus vite et plus complètement. Elle s'accompagne presque toujours d'une *albuminurie passagère et sans gravité*. Tous ces phénomènes non-

semblent sous la dépendance directe de la résorption de l'épanchement albumineux et des toxines qu'il contient. Ces « matières peccantes » irritent le rein au passage et donnent cette légère albuminurie.

Quel sera, d'après ces données, le régime à instituer aux différentes périodes de la pleurésie. Nous pensons que le sel qui semble nécessaire à la plèvre pour ses réactions de défense peut être donné au début, sauf dans les cas d'épanchements trop abondants et mécaniquement dangereux. Mais, lorsque le liquide se résorbe, il est tout au moins inutile de donner des chlorures, ce qui augmenterait le travail du rein au moment où celui-ci fonctionne avec intensité pour éliminer chlorures et toxines, ce qui peut aussi augmenter l'épanchement. Après CHAUFFARD nous conseillons le régime lacté à la fois peu chloruré et toxique au minimum.

Dans la péritonite tuberculeuse, l'ascite peut diminuer sous l'influence de la cure de déchloruration (NOBÉCOURT et VITRY).

3° Rôle des chlorures dans les infections. — En somme dans les maladies infectieuses aiguës il y a *rétention chlorurée à la période d'état* et *hyperchlorurie à la convalescence*. Le sel paraît donc nécessaire à l'évolution des maladies infectieuses ; il sert probablement aux processus de défense de l'organisme ; en tous cas il est retenu dans les points où se livre la lutte cytomicrobienne, dans le bloc pneumonique, dans l'épanchement séro-fibrineux, pleural, etc... Mais il n'est pas retenu que dans ces points. ACHARD remarque que, dans les pleurésies par exemple, l'élimination chlorurée dépasse la quantité de sel contenu dans l'épanchement, et que même après ponction de la plèvre il y a élimination urinaire critique.

Pour LEYDEN, GARNIER et SABAREANU, les chlorures ne sont retenus dans les maladies aiguës que secondairement à la rétention d'eau, et cette rétention hydrique primitive est nécessitée par les modifications imprimés aux tissus par la maladie, toute suractivité cellulaire entraînant une hydratation.

L'hypothèse d'après laquelle le sel est nécessaire aux processus de défense contre l'infection est appuyée par ce fait que la teneur

en chlorure n'est pas indifférente pour le phénomène de l'agglutination des microbes (Voir page 899).

§ 6. — Le chlorure de sodium dans quelques autres maladies

Nous étudierons plus brièvement l'action des échanges chlorurés dans certains troubles de l'appareil circulatoire et du système nerveux.

1° Le chlorure de sodium et les troubles circulatoires — Nous avons vu, à propos de la pathogénie des œdèmes, l'évolution des chlorures dans les œdèmes des cardiaques et les crises polyuriques qui accompagnent le rétablissement de la fonction du cœur.

Les *variations de la pression artérielle* peuvent dépendre pour une part du chlorure de sodium. Laufer, Ambard et Beaujard ont bien montré que l'absorption d'une certaine quantité de sel augmente la tension artérielle. La rétention des chlorures est parfois en rapport avec une forte tension et inversement. Achard pense aussi que la rétention des chlorures joue un rôle dans l'hypertension artérielle ; de fait, le passage trop répété d'une quantité exagérée de sel dans le système circulatoire doit élever la pression. Cependant il ne faut pas oublier que c'est précisément dans les cas de néphrite à hypertension que les chlorures s'éliminent le mieux et qu'ils s'accumulent le mieux dans l'organisme surtout dans certaines maladies à hypotension (néphrite hydropigène ou cardiopathie asystolique).

2° Le chlorure de sodium et les troubles du système nerveux. — Les chlorures s'éliminent en exces dans certaines névroses, dans certaines polyuries nerveuses. Mais les faits les plus intéressants sont les suivants :

a. *Thérapeutique métatrophique de Richet et Toulouse.* — Ces auteurs ont conseillé le régime hypochlorurée préalable dans le traitement de l'épilepsie. En diminuant d'abord le sel de l'alimentation on en prive les cellules nerveuses qui deviennent plus

facilement impressionnées par le bromure ultérieurement administré; une certaine quantité de molécules de bromure se substitueraient ainsi dans les cellules aux molécules chlorées disparues d'où le nom de la méthode).

Pour LESNÉ et RICHET fils, l'abondance du chlorure de potassium diminue la toxicité des poisons; mais cette action protectrice pourrait aussi s'exercer avec le sucre, l'urée.

Quoi qu'il en soit, la présence ou l'absence de chlorure de sodium n'est pas indifférente aux éléments nerveux.

b. *Effets nerveux de la résorption des œdèmes.* — Les anciens auteurs, ANDRAL, MONOD, BARTELS, puis EICHORSDT, KOSTKERVITCH, et, à Paris, MERKLEN et HEITZ, HIRTZ et LEMAIRE, à Lyon BOUVERET, ont publié des cas où la résorption rapide des œdèmes (brightiques ou cardiaques) entraîne des accidents nerveux variés : délire, coma, crises convulsives, dyspnée en Cheyne-Stokes, etc... WIDAL regarde ces accidents comme rares et n'a guère observé que des troubles nerveux légers, de la sensation de fatigue surtout.

La pathogénie de ces accidents a été fort discutée à la Société médicale des hôpitaux de Paris (1904). On a invoqué le déplacement des chlorures (MERKLEN et HEITZ), l'imprégnation cérébrale par les toxines déplacées (DUPRÉ, CLAUDE, DOPTER), la modification par déchloruration de l'affinité des cellules nerveuses pour les toxiques (CARNOT). Pour HIRTZ et LEMAIRE, pour WIDAL, il faudrait incriminer la déshydratation trop brusque des centres nerveux, un déséquilibre du milieu des cellules nerveuses d'ailleurs prédisposées.

Quoi qu'il en soit c'est l'élimination trop brusque de l'eau chlorurée des tissus qui est la cause première de ces accidents.

SECTION II

AUTO-INTOXICATIONS

L'histoire des auto-intoxications constitue une des plus belles pages de la pathologie générale moderne, écrite presque tout entière par M. Bouchard et ses élèves.

La pathogénie et la physiologie pathologique des auto-intoxications sont d'importance capitale.

L'auto-intoxication, non seulement domine la genèse d'un groupe important de maladies, mais encore intervient dans les troubles de presque toutes les affections exotoxiques ou infectieuses. Ceci est facile à comprendre ; la formation de produits toxiques est le résultat fatal des processus vitaux et *a fortiori* de tous les processus morbides quelle que soit leur origine primitive. La vie se conserve grâce à un double mouvement d'assimilation et de désassimilation. La désassimilation, la dislocation des matériaux organiques du corps, s'accompagne de la production d'énergie nécessaire à la chaleur et au travail animal, mais aussi de produits résiduels, de déchets inutiles, ces déchets sont toxiques. Ceci se passe du haut en bas de l'échelle des êtres ; les infiniment petits ne peuvent vivre dans les milieux où s'accumulent leurs déchets ; la levure de bière ne se développe plus lorsque l'alcool qu'elle produit dans un milieu sucré atteint une certaine proportion ; les microbes ne peuvent pousser dans les milieux encore nutritifs où se sont développés des microbes de même espèce. De même, nos cellules souffrent et meurent si les produits toxiques résultant de leur fonctionnement s'accumulent dans le milieu intérieur où elles vivent

La cellule est donc à la fois le point de départ et le point d'arrivée de l'auto-intoxication.

De plus, si chez les êtres unicellulaires l'intoxication est

directe et immédiate, chez les êtres supérieurs les réactions morbides sont plus compliquées. Le produit toxique (urine, bile par exemple) n'agit pas seulement sur la cellule productrice, mais va influencer les cellules des autres tissus, déterminant les lésions ou les troubles fonctionnels les plus variés. Le mode d'action des *toxiques endogènes* est en somme aussi varié et aussi complexe que celui des toxiques exogènes que nous avons étudiés

1° Origine des auto-intoxications. — Les déchets toxiques peuvent devenir pathogènes chez l'homme et les animaux supérieurs par les processus suivants.

a. *Production de déchets anormaux.* — Par suite du mauvais fonctionnement d'un organe, d'un tissu, sont produits des corps toxiques inaccoutumés. Nous citerons : les pigments biliaires modifiés de l'ictère hémaphéique, l'acide βoxybutyrique du coma diabétique, etc.

b. *Production exagérée des déchets normaux.* — Le corps toxique est de ceux qui existent normalement dans l'organisme, mais il est produit en quantité telle qu'il intoxique celui-ci ; par exemple l'exagération de fonctionnement du corps thyroïde produit l'hyperthyroïdation avec ses conséquences pathologiques : goitre exophtalmique, etc.

c. *Rétention et résorption de sécrétions toxiques destinées à être éliminées.* — C'est ainsi que la rétention des matières fécales (obstruction, constipation), de l'urine (anurie calculeuse, néphrite...) de la bile (obstruction des voies biliaires) occasionne une série de syndromes d'auto-intoxication fort graves : stercorémie, urémie, ictère, etc.

d. *Mauvais fonctionnement des glandes antitoxiques.* — Plusieurs glandes de l'économie (foie, surrénales, corps thyroïde) arrêtent et neutralisent les poisons incessamment formés dans l'organisme. L'arrêt ou la déviation de leur fonction déterminera : ictère grave, maladie d'Addisson, cachexie strumiprive ou tétanie thyroïdienne, etc.

e. *Mauvais fonctionnement des cellules.* — Dans une maladie générale, infectieuse ou toxique, la presque totalité des cellules de l'organisme fonctionnent mal ; aussi d'une part les

déchets toxiques normaux ou anormaux se produisent en grande quantité et partout à la fois ; et, d'autre part, les processus d'élimination ou de neutralisation ne se font plus correctement ; dans ce cas toutes les causes d'intoxication s'accumulent ; c'est ce qui se passe dans les infections généralisées, dans les intoxications chroniques, dans l'asystolie, etc. Les auto-intoxications multiples s'ajoutent alors aux désordres de la maladie préexistante générale ou locale.

2° Complexité de l'étude des auto-intoxications. — Ce qui précède fait déjà pressentir : l'étude des auto-intoxications est bien plus importante, mais aussi bien plus complexe que celle des exo-intoxications. En voici les raisons :

α) Les produits toxiques endogènes ne sont pas des corps actuellement bien définis comme la plupart des poisons exogènes. Ce sont des produits de décomposition organique souvent très compliqués. La chimie biologique n'en a étudié que quelques-uns, les plus faciles à obtenir et analyser : composants de l'urine et de la bile par exemple. Ceux qui proviennent des glandes à sécrétion interne (surrénales, corps thyroïde) sont très mal connus. Ceux qui, provenant des décompositions cellulaires de chaque tissu, restent disséminés dans l'organisme intoxiqué sont souvent à peine soupçonnés. Lors même que l'étude de la sécrétion incriminée, telle que l'urine, a été poussée fort loin, on hésite encore pour savoir lequel de ses nombreux composants produit l'intoxication lors de la rétention de cette sécrétion : la clinique étudie l'urémie, l'expérimentation multiplie les expériences sur la toxicité urinaire, et cependant la physiologie pathologique hésite encore dans bien des cas pour déterminer le substratum chimique de l'intoxication urémique.

β) La physiologie pathologique ne peut souvent en effet employer que des méthodes défectueuses ; l'expérience sur l'homme est fort limitée ; l'expérimentation sur l'animal a souvent éclairé bien des problèmes (auto-intoxication par ablation d'organes, corps thyroïde et surrénale ; par suppression d'une sécrétion, fistule biliaire, etc.) ; mais, outre que l'animal ne réagit pas toujours comme l'homme, il est souvent fort difficile de

déterminer chez lui une complexité de lésions ou de troubles fonctionnels analogue à celle qui se rencontre chez l'homme dans les maladies par auto-intoxication.

γ. Enfin la clinique elle-même a souvent peine à découvrir la filiation réelle des auto-intoxications. Dans l'empoisonnement d'origine externe, l'étiologie du moins est nette et précise. Dans les auto-intoxications les processus s'enchaînent moins nettement. *Une auto-intoxication est toujours secondaire ;* elle est toujours causée par une lésion primitive, une infection ou une autre intoxication antécédente, un trouble fonctionnel pathologique primaire. Puis l'auto-intoxication ainsi produite, détermine d'ordinaire d'autres lésions, d'autres auto-intoxications secondaires. Ainsi, une infection des voies biliaires (maladie primitive) déterminera un ictère grave auto-intoxication secondaire) ; celle-ci pourra agir sur le rein et créer une néphrite (lésion secondaire) avec urémie (auto-intoxication tertiaire). Et le cycle morbide peut être encore bien plus compliqué. D'autres fois les auto-intoxications ont besoin de s'associer, de s'additionner pour se révèler pleinement, mais sans que l'on puisse toujours attribuer à chacune d'elles ce qui lui revient.

Le pathologiste doit toujours avoir présents à l'esprit ces enchaînements, ces cycles morbides des auto-intoxications.

3° Division et plan d'études. — La classification des troubles d'auto-intoxication doit tenir compte surtout de l'organe dont le fonctionnement défectueux produit ou retient les corps toxiques. Nous étudierons dans les chapitres suivants les intoxications causées par :

1° Les troubles de fonctionnement du *tube digestif* et du *foie* ;

2° Les troubles de fonctionnement du rein (insuffisance rénale, urémie).

3° Les troubles de fonctionnement des *glandes antitoxiques* (*corps tyroïde* et *capsules surrénale*).

CHAPITRE PREMIER

AUTO-INTOXICATIONS

PAR TROUBLES DES FONCTIONS DU TUBE DIGESTIF ET DU FOIE

Nous avons réunis dans ce chapitre les auto-intoxications pr venant des troubles de fonctionnement du tube digestif et du foie. Ces organes sont tellement liés par leur origine embryol gique, leurs connexions anatomiques et vasculaires et surtout par leur fonctionnement, que les auto-intoxications qu'ils provoquent sont étroitement subordonnées les unes aux autres. Le foie est placé comme une barrière, un filtre colossal sur le trajet des poisons venus de l'intestin ; il contribue à purifier par la bile les déchets intestinaux. Aussi toutes les altérations ou troubles de fonctionnement du foie retentissent sur l'intestin et réciproquement. Ces rapports ont été mis en pleine lumière par le rapport de M. Teissier au Congrès de Bordeaux en 1895 ; nous ferons à ce travail le nombreux emprunts.

ARTICLE PREMIER

AUTO-INTOXICATIONS GASTRO-INTESTINALES

Les causes des auto-intoxications d'origine gastro-intestinale sont multiples du haut en bas du tube digestif. Elles proviennent :

1° Des *aliments* : nous ne revenons pas sur les intoxications alimentaires proprement dites (voir page 197) si ce n'est pour montrer qu'elles participent à la fois des intoxications exogènes et endogènes. Tel aliment avarié sera un toxique par lui-même

tel autre ne le sera qu'après avoir subi des fermentations anormales dans le tube digestif.

2° Des *sécrétions digestives* : celles-ci par leur quantité exagérée ou leurs modifications (bile : polycholie, acholie...) influent sur la toxicité du contenu du tube digestif.

3° De *produits toxiques normaux* du tube digestif, mais résorbés anormalement pour des causes diverses (constipation, obstruction...)

4° De *produits toxiques anormaux* formés par fermentations pathologiques. Celles-ci proviennent soit des ferments solubles digestifs, soit des ferments figurés (microbes) soit de l'absence de certaines sécrétions qui favorisent l'action de ces derniers (obstruction des voies biliaires).

5° Des *altérations de la muqueuse digestive* : nous avons vu quelle barrière, ou plutôt quel filtre hautement différencié est la muqueuse intestinale pour arrêter et transformer les poisons. Que ce filtre soit altéré et les toxiques normaux du tube digestif iront agir sur le foie (pathogénie des cirrhoses) et tout l'organisme.

§ I. — Auto-intoxication d'origine stomacale

Les auto-intoxications d'origine stomacale sont fréquentes et bien mise en lumière par les travaux de M. Bouchard.

1° Par dilatation de l'estomac. — La stagnation des matières dans l'estomac, qu'il s'agisse de la dilatation essentielle de M. Bouchard ou de celle que déterminent les sténoses pyloriques (ulcères, cancers du pylore, brides...) entraîne des fermentations et putréfactions locales et intestinales.

De là l'indication du lavage de l'estomac dans certaines sténoses cancéreuses du pylore, et dans les *dilatations aiguës de l'estomac consécutives aux obstructions intestinales*. Dans ces derniers cas le lavage stomacal (Senator) fait disparaître les accidents toxiques. M. Bouchard et M. Chantemesse ont obtenu des succès par ce moyen. La théorie toxique prouvée par ces inter-

ventions thérapeutiques a ainsi remplacé les théories réflexes des accidents de l'occlusion intestinale.

L'estomac devient en effet une véritable usine de gaz et de poisons; les liquides et gaz toxiques se reproduisent à chaque instant. M. JABOULAY a même pratiqué pour les évacuer le drainage continu de l'estomac par gastrostomie et sonde à demeure dans des cas de dilatation aiguë de l'estomac à la suite de péritonites, d'occlusions intestinales.

M. ROGER a étudié les poisons stomacaux qui se produisent dans l'occlusion pylorique expérimentale chez le chien, et a vu que ces poisons sont de même nature et de même origine que ceux produits dans l'intestin par l'occlusion.

La résorption de ces produits toxiques entraîne des troubles nerveux : sommeil, prostration, fatigue au réveil, vertiges, tétanie et même coma ; des troubles cutanés : sueurs fétides, suppléances, éruptions diverses ; des congestions du foie : de l'albuminurie ; des troubles trophiques (nodosités de la deuxième phalange.)

2° Par troubles de sécrétion. — L'anachlorhydrie permet le développement des acides anormaux et des produits toxiques. Les acides lactique, butyrique se rencontrent dans le cancer de l'estomac, et en dehors de lui dans les dyspepsies atoniques. VON JAKSCH a constaté l'acide acétique en abondance dans certains cas de dilatation avec hypersécrétion. Or ces acides sont nocifs pour l'organisme et surtout pour certains parenchymes. Le foie est le premier exposé : BOIS a étudié le *foie des dyspeptiques*, montré qu'il existe chez ces malades, une cirrhose spéciale à gros foie ligneux ; l'acide butyrique et surtout l'acide acétique seraient les plus toxiques, déterminant dégénérescence cellulaire et sclérose. Les fermentations des matières amylacées sont très marquées dans l'hyperchlorhydrie et produisent de grandes quantités de gaz (KULM, RIEGEL) qui contribuent à dilater l'estomac.

3° Tétanie et coma d'origine gastrique. — La tétanie d'origine gastrique a été décrite par KUSSMAUL ; M. BOUCHARD l'explique par la théorie de l'auto-intoxication. A MM. BOUVIER

et Devic revient le mérite d'avoir précisé le mécanisme pathogénique et isolé du liquide stomacal la substance toxique. Certains auteurs pensent que la substance tétanisante formée dans l'estomac serait ordinairement détruite par les glandes parathyroïdes. Ce serait par trouble de fonctionnement de ces glandes que se produirait la tétanie d'origine gastrique, analogue par conséquent à la tétanie par ablation des parathyroïdes (Mac Callum).

Pour Cassaet et Ferré le toxique convulsivant prend naissance sous la seule influence de l'acide chlorhydrique. Cassaet et Benech ont isolé une autre substance, soluble dans l'eau et l'alcool, mais non fixée par le charbon, produisant chez l'animal le coma, sans convulsions, et la mort avec arrêt du cœur en diastole.

Litten a décrit le *coma dyspeptique*, comparable au coma diabétique, se produisant dans certains cas de cancer de l'estomac. Les urines donnent dans ces faits, la réaction vin de Porto par le perchlorure de fer. Cette réaction, révèle l'acétone, ou plutôt l'acide diacétique des urines, qu'on rencontre dans les cas de dilatation, ulcère, cancer de l'estomac, après l'ingestion de viandes gâtées, dans les gastro-entérites, et certaines crises gastriques des tabétiques. On n'est pas absolument fixé sur le rôle de cet acide diacétique ; de même pour l'acide β-oxybutyrique trouvé par Klemperer dans le cancer. Tous deux se retrouvent dans les cas de coma diabétique.

§ 2. — Auto-intoxications d'origine intestinale

Nous ne revenons pas sur les intoxications alimentaires, le botulisme... etc., qui sont d'origine exogène.

1° Constipation. — L'auto-intoxication d'origine intestinale dans la constipation est un des chapitres les plus importants et souvent trop méconnu de la pathologie. La stagnation des matieres favorise les fermentations et surtout la résorption chronique des produits toxiques normaux ou anormaux des feces. Une

preuve physiologique de l'intoxication réside dans l'effort de suppléance fourni par la peau et le rein : les sueurs sont fétides de même que l'haleine ; les urines contiennent en abondance de l'indican et autres matières colorantes toxiques d'origine intestinale.

Il y a une véritable *stercorémie*, avec modification du milieu sanguin. VANNI a déterminé la coprostase chez des animaux et trouvé chez eux une diminution de nombre et une moindre résistance des globules rouges. Les troubles pathologiques des constipés portent sur presque tous les systèmes et donnent eczéma, éruptions cutanées diverses, troubles gastriques secondaires, congestion du foie, troubles nerveux variés. M. PIERRET insiste sur le rôle capital de la constipation et des intoxications intestinales dans la genèse des troubles mentaux des aliénés.

La fièvre peut être d'origine intestinale. Chez les traumatisés, les femmes en couches, les opérés de l'abdomen, on a vu souvent des accès fébriles céder à la simple administration d'un lavement. POTAIN, H. MOLLIÈRE, expliquaient par la constipation la fièvre légère de certains chlorotiques.

2° Obstruction intestinale. — Dans les cas d'obstruction complète et surtout aiguë (étranglement interne, invagination) les accidents d'intoxication sont encore plus marqués et souvent dramatiques. La stercorémie des rétrécis du rectum, les accidents toxiques aigus de la hernie étranglée sont classiques. Dans ce dernier cas il faut faire la part des infections microbiennes développées au niveau de l'étranglement.

Nous avons vu le rôle toxique joué dans les cas d'obstruction intestinale aiguë par les matières stomacales que peut retirer le lavage ou le drainage continu de l'estomac.

3° Diarrhées. — Dans toutes les diarrhées les putréfactions intestinales augmentent ; l'odeur fétide des matières en témoigne. M. BOUCHARD a isolé 15 milligrammes de ptomaïnes pour 1 kilogramme de matières fécales dans un cas de diarrhée. ROSSI a isolé la cadavérine et la putrescine des fèces dans des diarrhées des pays chauds.

Il ne faudrait pas cependant croire que la diarrhée soit nocive à cause de la toxicité et la fétidité des matières diarrhéiques ; la toxicité du liquide diarrhéique n'est souvent qu'un effet du rôle protecteur et éliminateur de la muqueuse intestinale.

Tout médecin connaît le rôle bienfaisant joué par les flux diarrhéiques dans l'urémie ; l'intestin supplée le rein et loin de provoquer une auto-intoxication la diarrhée la combat ; ce sont des diarrhées à respecter. De même certains toxiques (acide arsénieux, sublimé), des toxines microbiennes (J. Courmont, Doyon et Paviot), les produits toxiques de la sueur (Arloing) s'éliminent par l'intestin, déterminant de la diarrhée et même des lésions inflammatoires et ulcératives de la muqueuse. Par conséquent dans beaucoup de maladies la diarrhée constitue un effort d'élimination et le liquide diarrhéique est toxique parce qu'il élimine des produits toxiques et non parce que l'intestin en produit ; le sujet a la diarrhée parce qu'il est malade et non pas malade parce qu'il a une diarrhée à liquide toxique. Ses urines sont toxiques comme sa diarrhée, mais non à cause d'elle.

Ces alternances morbides ne doivent pas être oubliées, car un même processus peut être uniquement pathologique, uniquement curateur, ou le plus souvent les deux à la fois.

Ce dernier cas est le plus fréquent ; l'intestin tout en éliminant certains produits résorbe une partie des toxiques intestinaux et l'on retrouve dans l'urine indol, phénol, scatol, tous produits aromatiques d'origine intestinale, avec grande augmentation de la toxicité urinaire.

4° Auto-intoxication intestinale chronique. — L'intestin se présente bien comme un « laboratoire de poisons » ainsi que l'a dit M. Bouchard. Pour certains auteurs ce laboratoire fonctionnerait même en dehors des circonstances pathologiques et à l'état normal. Metchnikoff croit que l'auto-intoxication intestinale est habituelle et chronique chez les civilisés tels qu'ils se nourrissent actuellement et que c'est une des principales causes de la sénilité précoce. L'alimentation exclusive avec du lait caillé, ne laissant pas ou peu de déchets et s'opposant aux fer-

mentations intestinales nocives, serait à ce point de vue l'alimentation idéale.

Il y a longtemps que le régime lacté et les féculents sont considérés comme donnant le minimum de putréfactions intestinales. A la suite des travaux de Bouchard et ses élèves, Roger...etc, la question de l'antisepsie intestinale s'est posée en thérapeutique. Nous n'avons pas à la traiter ici, mais on voit qu'elle repose précisément sur la notion féconde des auto-intoxications digestives.

ARTICLE II

AUTO-INTOXICATIONS PAR TROUBLES DES FONCTIONS DU FOIE

Les auto-intoxications d'origine hépatique résument presque toute la pathologie générale de cet organe. Les fonctions du foie sont multiples et complexes ; leur diminution et leur suppression constitue l'*insuffisance hépatique* et l'étude de celle-ci comprend en somme toute la pathologie générale du foie. D'autre part, l'étude des *ictères* nous offre une physiologie pathologique spéciale mais intimement liée à celle de l'insuffisance hépatique et en éclaire certains côtés.

Nous aborderons ces deux questions. Le rôle du foie et des voies biliaires dans l'infection et l'intoxication sera étudié plus loin (p. 828).

§ 1. — Insuffisance hépatique

La cellule du foie est l'unité histologique et physiologique de cet organe ; ce sont donc les altérations et les troubles de fonctionnement de cette cellule qui constituent en définitive la cause réelle de l'insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'insuffisance tant que les cellules fonctionnent en nombre suffisant, alors même

que certaines parties de l'organe hépatique seraient lésées (vaisseaux, tissu conjonctif, capsule).

A) — Causes générales

L'altération et le trouble de fonctionnement cellulaire sont primitifs ou secondaires.

Ils sont *primitifs* lorsque la cellule est touchée directement et la première, par exemple dans les infections aiguës (foie infectieux) et les intoxications massives (par exemple dans l'ictère grave de l'intoxication phosphorée. Dans ces cas il faut une invasion massive par le torrent circulatoire de l'agent infectieux ou toxique.

Ils sont *secondaires* lorsque le tissu conjonctif ou les vaisseaux du foie sont touchés les premiers. Nous citerons comme exemples de ce dernier processus : les *cirrhoses* dans lesquelles on admet généralement (malgré la théorie cellulaire de Ackermann et Grandmaison) que le squelette conjonctivo-vasculaire du foie est touché le premier et que c'est en quelque sorte l'étouffement des cellules par le tissu fibreux qui amène leur altération.

Les deux processus sont d'ailleurs le plus souvent parallèles : cellules, vaisseaux, tissu conjonctif peuvent être altérés simultanément.

Quelle que soit la lésion, les causes sont presque toujours une intoxication, une infection ou un trouble circulatoire.

La rapidité, la gravité de l'insuffisance hépatique, la nature des lésions (cellulaires ou conjonctives) dépendent plutôt de l'*intensité de l'agent morbide* que de sa nature.

Les infections ou intoxications aiguës produisent surtout des lésions cellulaires et une insuffisance hépatique rapide. Les infections ou intoxications lentes amènent surtout des lésions fibreuses (cirrhoses) ; la cellule n'est mise que tardivement hors d'état de fonctionner et l'insuffisance hépatique est lente et progressive.

Les troubles circulatoires (asystolie) entraînent l'insuffisance hépatique par un mécanisme facile à comprendre : l'insuffisance de la circulation de nutrition (artère hépatique) ou de

fonction (veines porte et sus-hépatique) du foie entraînent le trouble de fonctionnement cellulaire proportionnel à l'intensité et à la durée du trouble circulatoire (foie cardiaque et toutes ses étapes).

L'insuffisance hépatique aiguë ou lente est donc le résultat de toute altération du foie; elle est liée aux lésions et aux causes les plus diverses et ces causes se confondent avec celles de toutes les maladies hépatiques. On peut les résumer dans le tableau suivant.

Enfin l'insuffisance hépatique idéale est évidemment celle où le foie est complètement supprimé, soit fonctionnellement par obstruction rapide des vaisseaux (veines porte et sus-hépatique), soit anatomiquement par ablation totale chez l'animal. Eck, qui le premier, a pu, chez le chien, aboucher la veine porte dans la veine cave en supprimant ainsi le foie sans arrêter la circulation porto-cave a vu mourir ses animaux en quelques jours.

CAUSES DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

INSUFFISANCE HÉPATIQUE RAPIDE

1) *Par infection aiguë*	Foie infectieux de toutes les maladies virulentes : granulie, cancer, syphilis.....
2) *Par intoxication aiguë*	
Exogène	Intoxication phosphorée.
Endogène	Brûlures étendues. Obstruction des voies biliaires : ictère grave.
3) *Par obstruction circulatoire* .	Ligature de l'artère hépatique — de la veine porte Pyléphlébites.
4) *Par suppression du foie* . . .	Expérience de Eck chez le chien

INSUFFISANCE HÉPATIQUE LENTE

1) *Par infection chronique* . . .	Foie syphilitique, tuberculeux Cirrhoses infectieuses. Cirrhoses biliaires. Dégénérescence amyloïde, etc

2° *Par intoxication chronique.* .

Exogène.	Cirrhoses par l'alcool, le plomb, etc.
Endogène	Cirrhoses digestives, goutteuses, etc.
3° *Par trouble circulatoire chronique*	Foie cardiaque.

B) — PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

Elle découle naturellement des fonctions normales de la cellule hépatique : fonctions *biligénique, glycogénique, uréogénique, antitoxique, fibrinogène, martiale.*

Enfin, l'*action du foie sur certaines substances expérimentalement introduites dans l'organisme* et recherchées ensuite dans les urines (bleu de méthylène, sucres, acétate d'ammoniaque), peut être modifiée dans les maladies de cet organe.

La suppression de chacune de ces fonctions entraîne des troubles morbides et un *syndrome clinique* de grande valeur *diagnostique* et *pronostique.*

1° **Troubles de la fonction biligénique.** — La fonction biliaire peut être supprimée (acholie), diminuée (hypocholie), augmentée (pleïochromie), ou déviée (ictères par pigments anormaux, urobilinurie)

L'insuffisance (absolue ou relative) de la cellule hépatique est la cause de tous ces syndromes pour l'école de HAYEM et de CHAUFFARD. Pour GILBERT et ses élèves la signification des deux derniers serait bien différente, et l'urobilinurie n'aurait rien à voir avec l'insuffisance hépatique. Nous traitons plus loin cette question si controversée des ictères.

2° **Troubles de la fonction glycogénique.** — CL. BERNARD a montré que le sucre introduit dans l'intestin ne provoque pas de glycosurie à l'état normal. COLRAT (de Lyon), puis COUTURIER, LÉPINE, montrèrent que dans certaines maladies du foie (cirrhoses d'abord) le sucre ingéré peut déterminer la glycosurie.

a. *Glycosurie alimentaire.* — A la suite de ces derniers, de très nombreux auteurs étudièrent la valeur de la glycosurie alimentaire dans les maladies du foie (BOUCHARD, ROGER, HANOT CHAUFFART, LÉPINE, LINOSSIER et ROQUE, etc...) On donne au malade 150 grammes de sirop de sucre, on cherche d'heure en heure le sucre dans les urines, et si elle se produit on en conclut à l'insuffisance du foie à transformer le sucre en glycogène et à le fixer. M. LÉPINE a étudié la lévulosurie; la lévulose serait un réactif beaucoup plus sensible; il conseille l'emploi du sirop de sucre qui est du saccharose (mélange de glucose et de lévulose) et a été jusqu'ici le plus usité. CHARRIN conseillerait la lévulose.

La valeur de ce procédé a été très discutée surtout par LINOSSIER et ROQUE, puis par LINOSSIER (Congrès de Toulouse 1902). On trouve la glycosurie alimentaire chez 16 p. 000 des gens bien portants. De plus d'autres conditions que celles de l'état du foie interviennent dans la rétention ou le passage du sucre dans l'urine (absorption intestinale, fonction glycolytique ou fixatrice des tissus, perméabilité rénale)... Il semble bien que la glycosurie alimentaire n'ait pas grande valeur, (LÉPINE, LINOSSIER, DUCAMP) prise isolément; mais, en tenant compte des diverses causes d'erreur, son étude est intéressante au cours des maladies du foie.

GILBERT qui rattache toujours ce symptôme à une maladie du foie ne pense pas qu'il décèle toujours une *lésion*, mais seulement un *trouble fonctionnel* de la cellule hépatique (diabète par anhépatie). Voir page 569, la discussion des glycosuries et de leurs rapports avec les diabètes.

b. *Nutrition générale.* — Une grande partie des troubles généraux dans les malades du foie est due à la dénutrition consécutive aux déviations de la fonction glycogénique, la glycogénie et le sucre étant à la base des processus nutritifs.

3° Troubles de la fonction antitoxique. — Le foie entrave la formation des poisons intestinaux par la bile antiseptique et antiputride, et agit sur les divers poisons en les retenant ou les modifiant (voy. p. 829). Aussi, lorsque le foie est malade, la quantité de poisons circulant augmente, et surviennent des troubles nerveux toxiques analogues à ceux de l'urémie.

L'hypertoxicité *des urines* des hépatiques est un fait classique (Gouget, Surmont) ; elle varie avec la gravité et la marche des lésions du foie. Dans certaines cirrhoses hypertrophiques à marche lente la toxicité urinaire reste longtemps normale (Gouget). Elle varie en même temps avec la perméabilité rénale : tant que le rein suffit à l'élimination supplémentaire, les accidents sont conjurés; mais il arrive presque fatalement un moment où le rein, soit lésé par lui-même, soit altéré par les produits toxiques hépatogènes, devient lui aussi insuffisant (Langreaux, Massalongo). Les auto-intoxications s'additionnent.

Il en est de même lorsque, le rein ayant été le premier malade a été suppléé longtemps par le foie; lorsque celui-ci devient secondairement insuffisant, il se déclare une urémie aiguë (urémie hépatique de Debove).

4° Troubles de la fonction uréogénique. — On sait (Brouardel, Murchison) que l'urée diminue lorsque le foie est malade. Les expériences de Minkowsky ont en effet prouvé que c'est le foie qui fabrique l'urée en transformant les sels ammoniacaux plus toxiques. (Schmiedeberg et Schrœder).

a. *Hypoazoturie, coefficient azoturique.* — L'hypoazoturie est est un excellent signe de lésion grave de la cellule hépatique. Elle est constante dans l'ictère grave, dans le foie infectieux, l'angiocholite radiculaire, les cirrhoses avec altérations cellulaires; elle fait pencher la balance en faveur d'une lésion hépatique en cas de diagnostic douteux. Mais la quantité d'azote éliminé sous forme d'urée n'est pas constante même à l'état normal: elle dépend de l'alimentation. De plus, ce qui intéresse c'est le rapport de l'urée à l'azote totale des urines. Aussi la diminution du coefficient azoturique (rapport de l'azote de l'urée à l'azote total) a-t-il une plus grande signification que celle du taux de l'urée seule. Enfin, certains auteurs pensent qu'il faudrait doser la quantité d'albuminoïdes ingérés pour comparer la quantité d'azote excrétée à celle qui est absorbée. Dans les cas de demi-inanition causée par l'anorexie, le taux de l'urée baisse forcément par restriction alimentaire sans qu'il s'agisse

de troubles hépatiques. (Voir page la question générale de l'azoturie.)

b. *Ammoniurie.* — Comme l'urée provient en définitive de la transformation des sels ammoniacaux, il doit y avoir, en même temps que diminution de l'urée et parallèlement à la diminution du coefficient azoturique, une augmentation de l'ammoniaque des urines (HALLERVORDEN, STADELMAN). La quantité d'ammoniaque est normalement de 0,70 par vingt-quatre heures; elle double ou triple dans certaines cirrhoses, quintuple dans l'atrophie jaune aiguë du foie.

Le *rapport de l'ammoniaque à l'azote total* qui est normalement de 2 à 5 p. 000 s'élève jusqu'à 18 et 70 p. 000 (NORDEN, MÜNTZER) mais il peut y avoir hypoazoturie sans augmentation de l'ammoniaque (PICK).

L'*ammoniurie expérimentale*, constitue une recherche intéressante (GILBERT et CARNOT). On fait ingérer au malade 4 à 6 grammes d'acétate ammoniaque; chez les hépatiques une grande quantité de cet ammoniaque passe dans les urines alors que, chez les gens sains, il se transforme en urée. DUCAMP a eu, avec cette méthode, des résultats complètement négatifs et un positif, alors qu'existaient d'autres signes d'insuffisance hépatique. Cette épreuve donne des indications surtout lorsqu'elle est positive en l'absence de l'hypoazoturie et de l'ammoniurie spontanée, montrant ainsi que la cellule hépatique est à la limite de suffisance pour la fonction uréogénique; un simple excès d'ammoniaque la rend insuffisante.

5° Troubles de fonction fibrinogénique (Doyon). — DOYON et ses collaborateurs KAREFF, MOREL, GAUTHIER, PETITJEAN, ont démontré les faits suivants. L'ablation du foie détermine l'incoagulabilité du sang ; les poisons du foie entraînent parallèlement la disparition du fibrinogène du sang et des altérations de la glande hépatique ; l'obstruction de l'artère hépatique, les sérums hépatotoxiques donnent les mêmes résultats. Le foie semble donc nécessaire à la production du fibrinogène et la suppression de ses fonctions entraîne l'incoagulabilité du sang.

Cette théorie, toute récente, explique l'observation déjà an-

cienne de la fréquence des hémorragies (œsophagiennes, stomacales, nasales, cutanées, cérébrales, etc)..., dans les maladies du foie. « Les hémorragies comptent parmi les symptômes les plus sérieux des maladies du foie et peuvent servir à en mesurer la gravité » (MONNERET).

Le *syndrome hémorragipare* est donc un signe diagnostique et pronostique précieux de l'insuffisance hépatique. La forme la plus grave de celle-ci, l'ictère grave, est presque toujours hémorragique. Les cirrhoses se révèlent très souvent au début par des épistaxis, des hématémèses.

Avant les travaux de DOYON, on attribuait ces hémorragies a des troubles toxiques ou des lésions vasculaires.

6° Troubles dans l'élimination du bleu de méthylène. Glaucurie intermittente de CHAUFFARD). — CHAUFFARD a montré que le bleu injecté sous la peau s'élimine par *intermittences* variables, d'une durée de une à deux heures, quelquefois de dix à treize heures pour chaque intermittence. Celles-ci sont d'autant plus précoces et nombreuses que le foie est plus malade, d'où leur grande valeur *diagnostique* et *pronostique*. C'est la démonstration du phénomène plus général de l'*intermittence des éliminations urinaires* chez les hépatiques (CHAUFFARD). La fonction rénale serait troublée, *inhibée*, pendant la maladie du foie, jusqu'à déterminer parfois, l'oligurie et l'anurie, en passant par les éliminations intermittentes. A la convalescence surviennent les *crises polyuriques*.

7° Troubles de la température. — Sans relever de la suppression d'une fonction spécialisée du foie, la fièvre dans les maladies du foie revêt parfois un type spécial : la *fièvre intermittente hépatique* ou fièvre hépatalgique de CHARCOT. Dans les cas difficiles ce type fébrile est souvent un précieux indice d'infection hépatique mais il peut être confondu avec celui des accès de l'impaludisme. On doit tenir alors le plus grand compte de l'hypoazoturie, qui, coïncidant avec de grands accès de fièvre, indique une lésion grave du foie. La fièvre intermittente hépatique semble tenir le plus souvent à l'infection biliaire, aux

angiocholites suppurées, au foie infectieux, aux abcès. Mais on peut voir évoluer sans fièvre les affections les plus aiguës du foie.

C) — Variétés cliniques et valeur de l'insuffisance hépatique

— Tous les symptômes dont nous venons d'expliquer la physiologie se groupent en somme pour former quelques syndromes principaux.

1° Syndromes de l'insuffisance hépatique. — Le *syndrome ictérique* sera étudié plus loin.

Le *syndrome urinaire* comprend : les variations et intermittences de la sécrétion de l'urée et du coefficient azoturique, l'ammoniurie spontanée ou expérimentale, la glaucurie intermittente l'indicanurie, l'hypertoxicité urinaire, la glycosurie expérimentale, l'urobilinurie, l'albuminurie.

Le *syndrome toxique* se manifeste par l'hypertoxicité urinaire, et des troubles surtout nerveux et cardiaques.

Le *syndrome digestif* résulte de la disparition de la bile intestinale des fèces : non digestion des graisses, amaigrissement rapide

Les *syndromes hémorragique, thermique*, ont les causes et les manifestations indiquées plus haut.

Chacun de ces syndromes a une grande valeur diagnostique, et aussi une valeur pronostique qui varie avec le nombre, la netteté et l'association des symptômes.

Il faut se rappeler que chaque symptôme pris isolément a bien rarement une valeur décisive et que beaucoup de ces signes, surtout de ceux qu'a établis l'expérimentation clinique, ont vu baisser leur importance absolue après une période de vogue, telle la glycosurie alimentaire. Il n'est pas jusqu'à l'urobilinurie dont la signification ne soit contestée. L'absence de bile dans l'intestin peut tenir à une obstruction des voies biliaires plutôt qu'à une acholie d'origine cellulaire.

Comme toujours, chaque signe isolé a une valeur relative, *c'est le groupement de ces signes* qui prend toute la valeur diag

nostique, appuyé d'ailleurs sur l'ensemble des données cliniques et de l'évolution de la maladie.

Mais une fois posé le diagnostic de *maladie du foie*, l'étude de la *physiologie du foie malade* viendra montrer le degré de déchéance de la cellule hépatique, confirmer le diagnostic et surtout asseoir le pronostic.

2° Formes cliniques de l'insuffisance hépatique. — On en distingue surtout quatre formes.

A. Grande insuffisance hépatique, ou *anhépatie* de Gilbert. Comme elle se présente au maximum dans l'*ictère grave*, on confond souvent ces deux appellations. Les fonctions du foie sont rapidement et profondément diminuées ou abolies. L'ictère grave est au foie ce que l'urémie est au rein; ce que l'asystolie est au cœur. L'ictère grave est *primitif* ou *secondaire*. Les infections aiguës, les intoxications massives touchent primitivement la cellule hépatique; le type en est l'atrophie jaune aiguë du foie par intoxication phosphorée. Dans les cirrhoses, les ictères par rétention, etc., les fonctions cellulaires hépatiques ne sont touchées que progressivement et secondairement à cet état antérieur du foie : puis elles deviennent insuffisantes en bloc; c'est à ce point de vue qu'on dit que l'ictère grave ou mieux la grande insuffisance hépatique est la terminaison fréquente de toutes les maladies du foie. La *triade symptomatique* de ce syndrome est constituée par : l'ictere, les hémorragies et les troubles nerveux. L'ictère (absent dans certaines formes foudroyantes) d'abord biliphéique ne tarde pas à pâlir et à être remplacé par l'ictère à pigments anormaux; les selles décolorées et fétides témoignent enfin de l'acholie ou de l'hypocholie. Le syndrome urinaire (voir plus haut) est au complet; toutes les fonctions de la cellule manquent à la fois. Les hémorrhagies sont polymorphes, peu abondantes mais répétées (épistaxis, hematémèse, purpura...) Les symptômes toxiques sont surtout d'ordre nerveux et ressemblent à ceux de la grande urémie; le rein est d'ailleurs souvent insuffisant au même moment. La température est rarement normale, très basse (35°) ou très élevée, et souvent

alternativement. L'affaiblissement et l'amaigrissement sont d'une marche foudroyante et le malade meurt en quelques jours.

La plupart de ces symptômes sont franchement d'origine hépatique; certains proviennent de l'urémie associée, ou de l'infection ou intoxication causale.

B. Petite insuffisance hépatique, ou *hypohépatie* de Gilbert, ou *petit hépatisme* de Glénard. C'est la plus fréquente, mais elle demande à être cherchée. Elle est causée par les cirrhoses atrophiques (avant la période terminale), par les dégénérescences graisseuse et amyloïde du foie, par le foie cardiaque, par les infections, les intoxications lentes. Il va sans dire que la petite insuffisance conduit le plus souvent à la grande.

Les « petits signes de l'hépatisme » (Hanot) sont : des troubles digestifs, anorexie, dyspepsie, météorisme, constipation ou diarrhée avec selles peu colorées ; des épistaxis et petites hémorragies diverses ; de l'apathie intellectuelle ; de l'asthénie ; de l'amaigrissement ; enfin de l'ictère hémaphéique avec teint bronzé. C'est ici que le *syndrome urinaire* prend toute son importance ; l'urobiline et le pigment rouge brun y représentent pour Hayem et Chauffard les pigments du foie malade.

C. Insuffisance hépatique latente. — Elle peut se rencontrer soit au cours d'une bonne santé apparente, soit dans une maladie aiguë ou chronique, soit à la suite d'une affection hépatique mal guérie. Aucun signe apparent n'attire l'attention du côté du foie : il faut y penser (le plus souvent à cause de la maladie hépatique antécédente) et rechercher le *syndrome urinaire* : glycosurie alimentaire, hypoazoturie, ammoniurie, indicanurie pour Gilbert et Garnier, urobilinurie pour Hanot, Hayem, Chauffard Ce dernier insiste sur l'importance de la persistance de l'urobilinurie apres un ictère pour témoigner de la fragilité de la cellule hépatique à ce moment.

D. Insuffisance par hyperhépatie et par hépatie. — Ces termes créés par Gilbert correspondent à des états fonctionnels du foie où celui-ci fonctionne trop ou d'une façon déviée.

La parhépatie correspondrait à la formation de pigments modifiés qu'on trouve dans le sang et l'urée au cours de diverses maladies à retentissement hépatique. En réalité, l'ancien ictère hémaphéique de Gübler, ou par pigments modifiés de Hayem, rentrerait dans ce cadre ; le seul avantage du terme « parhépatie » serait de résumer nettement le mode de fonctionnement défectueux du foie.

Quant à l'hyperhépatie, elle concerne les cas où il y a fonctionnement exagéré : hyperbiligénie, hypercholie (cirrhose de Hanot), hyperazoturie, hyperglycémie, glycosurie non expérimentale. A vrai dire, dans ces cas, il ne s'agit pas d'*insuffisance* hépatique, mais certainement de *viciation des fonctions normales du foie* ce qu'on peut réunir sous la même appellation.

Certains auteurs ont voulu faire du *diabète* une forme d'insuffisance hépatique (Glénard), d'autres une forme d'hyperhépatie (Gilbert) ; voir p. 574.

On voit combien est vaste le domaine de l'insuffisance hépatique ainsi considérée. En tout cas, qu'on se rappelle que toutes ces formes ont souvent des rapports étroits, et que toute insuffisance hépatique : latente, petite ou larvée, peut conduire à la grande insuffisance avec son pronostic fatal.

§ 2. — Physiologie pathologique des ictères

Lorsque les pigments biliaires, au lieu de s'écouler par les voies normales de la bile, se résorbent, passent dans le sang et vont colorer les tissus et la peau, on dit qu'il y a *ictère*. Le plus souvent ces pigments, s'éliminent par les urines ; il y a *cholurie*. Le phénomène essentiel est le passage dans le sang de pigments biliaires ; les manifestations cutanées et urinaires peuvent être réduites au minimum.

Les deux questions principales sont les suivantes : *Quel est le mécanisme* de ce passage des pigments biliaires dans le sang ? *Quels sont les effets pathologiques* des poisons biliaires ainsi déviés de leur courant normal ?

Mais l'abondance et la contradiction des travaux récents sur

certains points essentiels de cette question nous obligent à diviser cet exposé d'une autre façon. L'accord est fait sur les ictères dans lesquels des *pigments biliaires normaux* passent dans l'urine. Au contraire des divergences fort importantes séparent les auteurs sur les ictères dans lesquels les urines ne contiennent que des *pigments biliaires modifiés*, tels que l'urobiline ; les divergences sont telles, que pour les uns (HAYEM, CHAUFFART) l'urobilinurie est un indice sérieux de lésion cellulaire hépatique et l'urobiline est un pigment anormal d'origine hépatique, tandis que pour les autres (GILBERT et ses élèves) l'urobiline est d'origine rénale et provient des pigments biliaires normaux qui seuls seraient formés par le foie.

On doit donc, à l'heure actuelle, étudier séparément deux classes d'ictères : 1° ceux où les *urines* contiennent des *pigments normaux* ; 2° ceux où elles contiennent des *pigments anormaux*.

A) — ICTÈRES A PIGMENTS BILIAIRES NORMAUX DANS LES URINES

Dans cette catégorie d'ictères, les plus classiques et les plus anciennement connus, les pigments de la bile normale (bilirubine) passent dans le sang, dans les tissus et dans les urines.

C'est l'ictère *vrai* ou *biliphéique* des anciens auteurs (GÜBLER) ou *cholurique* de GILBERT. La peau et les muqueuses sont d'un jaune d'intensité variable ; le sérum contient de la bilirubine, à l'autopsie tous les tissus se montrent imprégnés de bile. Les urines sont colorées, tantôt en jaune orangé verdâtre, tantôt en brun (couleur de bière forte ou de café), par la bilirubine ; l'acide azotique y transforme par oxydation cette bilirubine en biliverdine (teinte vert émeraude de la réaction de GMELIN) ; la réaction de HAYCRAFT, encore plus sensible (CHAUFFARD et GOURAUD), décèle les plus faibles traces de cholurie.

Le type de ces ictères est l'*ictère par rétention*, par obstruction des voies biliaires. Celle-ci peut être due à un calcul ou à une infection des canaux biliaires, à l'angiocholite infectieuse.

1° Mécanisme de ces ictères. — Il y a des ictères pléiochro-

ques, c'est-à-dire où l'excès de sécrétion biliaire entraînerait la résorption d'une partie de celle-ci ; les faits de ce genre sont discutés.

L'ictère classique est dû à *la rétention de la bile par obstacle mécanique*. L'expérience capitale est celle de SAUNDERS : ligature du canal cholédoque chez le chien suivie du passage de la bile dans le sang et la lymphe au bout de deux heures. L'injection intra-veineuse de bile faite lentement donne de l'ictère (VULPIAN) : tandis que si elle est massive et rapide elle tue l'animal sans ictère (FELTZ et RITTER). Ce qui dans ces cas donne l'ictère c'est la bilirubine ; BOUCHARD en a fourni la preuve en reproduisant l'ictère par injection intra-veineuse de bilirubine pure. La condition essentielle de l'ictère vrai ou biliphéique est donc que la cellule hépatique sécrète une bile normale en bilirubine ; la seconde est que ce pigment biliaire passe en nature dans le sang et dans l'urine.

Le passage de la bile dans le sang se fait par *résorption intra-hépatique* suivant la loi de CL. BERNARD : les glandes peuvent être des organes aussi actifs pour la résorption que pour la sécrétion. C'est l'obstruction des canaux excréteurs et la pression de la bile qui en résulte, qui sont les facteurs déterminant de cette résorption. HEIDENHAIN l'a montré expérimentalement : le tube d'un manomètre rempli d'une solution d'indigo étant fixé dans le cholédoque, il suffit d'une certaine pression de ce liquide coloré pour que celui-ci passe des voies biliaires dans le sang et aille imprégner les tissus et la peau.

Par quelle voie se fait cette résorption ? On pensait à la suite de LUDWIG que c'est surtout par les lymphatiques ; les expériences de FREY et HARLEY chez le chien plaident dans ce sens. Mais LEPINE a démontré en 1885 que ce pigment peut passer par la voie sanguine sus-hépatique ; QUEIROLO et BENVENUTI, WERTHEIMER et LEPAGE, GUERHARD démontrent le bien fondé de cette théorie ; le rôle essentiel semble donc revenir à la voie sanguine.

2° **Effets de cette résorption biliaire**. — Ces effets sont multiples.

a. *Imprégnation biliaire.* — Tous les tissus sont colorés en jaune ; la pigmentation des téguments est classique et caractéristique ; elle varie du ton jaune pâle au ton jaune verdâtre ou à la coloration foncée qui a pu faire croire dans certains cas à une maladie d'Addison (LEVA). Le début de cette pigmentation se fait par les conjonctives, la région sublinguale, la voûte du palais, puis les ailes du nez, les tempes, le front, etc... Cette imprégnation des téguments persiste plus longtemps que celle du sérum. Dans la peau c'est la partie profonde de l'épiderme, le corps muqueux de MALPIGHI, qui fixe la matière colorante, si bien que celle-ci ne disparaît qu'après desquamation de ces cellules et l'ictère apparent, cutané, survit assez longtemps à l'ictère sanguin.

Cette imprégnation biliaire est tout à la fois un processus de défense (fixation et neutralisation de la bile toxique) et d'intoxication (imprégnation des cellules actives des parenchymes).

b. *Elimination biliaire.* — Elle se fait par les urines ; le passage du pigment se fait au niveau des tubes contournés. Cette élimination est très précoce, antérieure souvent de plusieurs heures à l'ictère cutané. Nous n'avons pas à revenir ici sur la teinte plus ou moins jaune ou foncée des urines ni sur les différentes réactions qui décèlent le pigment (GMELIN. HAYCRAFT, SALKOWSKY, spectroscopie, etc.). Ce pigment est de la bilirubine au moins pendant la plus grande durée de l'ictère. A la fin, on peut trouver des pigments anormaux, de l'urobiline ; nous en verrons plus loin la signification.

Cette élimination urinaire est un processus de défense. « Le plus grand danger dans l'ictère est l'imperméabilité rénale. (BOUCHARD).

c. *Action de l'intoxication biliaire sur les différents appareils.* — Les troubles résultent à la fois de l'imprégnation biliaire des tissus et du manque de bile dans l'intestin.

d. *Action sur le tube digestif.* — Les troubles résultent du manque de bile dans l'intestin ; les selles sont décolorées et argileuses ; les graisses surtout sont mal digérées ; il y a stéarrhée (BRIGHT, 1827). Les graisses ingérées sont éliminées 50 p. 100 fois plus qu'à l'état normal (MÜLLER) sous forme de

plaques polygonales incolores ou jaunâtres, de « cristaux calcaires » de NOTHNAGEL ; de gouttes de graisse libre, ou enfin de cristaux aciculaires caractéristiques de l'ictère, décrits par NOTHNAGEL et par GUERHARDT. D'après MUNK ce sont les graisses à point de fusion très élevé qui s'absorberaient moins bien en cas d'ictère. De plus les selles sont fétides. Il y a donc troubles de la digestion (manque d'absorption des graisses) et auto-intoxication intestinale par résorption des produits putrides élaborés par suite du manque de la bile antiseptique et antiputride (voir plus loin les expériences de TEISSIER et ses élèves).

B) — ICTÈRES A PIGMENTS ANORMAUX DANS LES URINES

Ces ictères sont ceux où l'on ne trouve pas dans les urines les matières colorantes normales de la bile. Ils comprennent ce que GÜBLER appelait *ictère hémaphéique*, ce que HAYEM appelle *ictères à pigments modifiés*, ce que GILBERT appelle *ictères acholuriques*.

Ils sont caractérisés : 1° Au point de vue des téguments, par une coloration jaune sale ou jaune pâle parfois à peine marquée;

2° Au point de vue des matières fécales par la persistance et souvent même par un excès de coloration;

3° Au point de vue urinaire, par la présence d'un certain nombre de pigments dont le mieux connu est l'*urobiline;* en tout cas on n'y décèle jamais la bile et la bilirubine, et l'acide azotique ne donne pas la teinte verte caractéristique.

La pathogénie de ces ictères est des plus complexe et varie avec les auteurs ; le seul point sur lequel s'accordent les écoles les plus opposées, c'est la présence dans ces cas d'urobiline dans les urines ; nous allons donc examiner d'abord l'urobilinurie en elle-même.

1° **Urobilinurie**. — L'urobiline est une matière colorante découverte par JAFFE, se présentant sous forme d'une poudre rouge très soluble, donnant une coloration jaune en solution alcaline, une fluorescence verte en solution ammoniacale en

présence du chlorure de zinc, et montrant au spectroscope une raie spéciale entre *b* et F. Sa composition est celle de la bilirubine avec addition d'eau (hydro-bilirubine de Maly) ; l'urobiline serait le troisième stade de décomposition de l'hémoglobine, les stades intermédiaires étant l'hématine, et la bilirubine. Enfin la réduction de l'urobiline donne un chromogène qui constitue le dernier échelon de cette série descendante, que l'on trouve souvent dans l'urine à côté de l'urobiline, et qui a la même signification qu'elle. On peut la rechercher ainsi que son chromogène par les réactions indiquées soit dans l'urine, soit dans le sérum.

A. Étiologie de l'urobilinurie. — Elle se rencontre non seulement dans les ictères dont nous parlons, mais aussi dans les ictères ordinaires, soit à la fin de ceux-ci et succédant aux pigments normaux, soit coexistant avec ces derniers dans l'urine et le sérum. On rencontre encore l'urobilinurie dans les maladies chroniques du foie, dans certaines maladies du cœur, du rein, de l'intestin, du sang, et dans plusieurs maladies générales. Sa signification ne dépend donc pas d'une étiologie univoque ; pouvons-nous la faire dépendre d'une pathogénie certaine ?

B. Pathogénie de l'urobilinurie. — Il y a quatre théories principales :

a. *Théorie hépatique*. — L'*origine hépatique* est soutenue par Hayem, l'urobiline serait toujours l'indice d'un foie malade (voir plus loin).

b. *Théorie hématogène ou pigmentaire*. — D'après Kiener, Engel, Quincke et Hope-Seyler, l'urobiline proviendrait d'une réduction lente et spontanée du pigment biliaire dans les tissus. Mais Tissier fait remarquer que les sujets atteints d'ictère même ancien peuvent ne pas présenter d'urobiline ; il en est de même après les injections sous-cutanées de bilirubine.

c. *Théorie intestinale*. — Pour certains auteurs l'urobiline est analogue à la *stercobiline de l'intestin* où elle se formerait par hydratation de la bilirubine de la bile. A l'état normal, elle serait reprise par la veine porte et transportée au foie par un cycle entéro-hépatique. Dans certains cas d'affections intestinales elle

pourrait passer dans le sang. Mais HAYEM conteste l'identité de l'urobiline et de la stercobiline.

d. *Théorie rénale de l'urobiline.* — Elle a été édifiée ces dernières années par GILBERT et son élève HERSCHER. Pour GILBERT l'urobiline des urines proviendrait des modifications subies au niveau du rein par les pigments biliaires normaux du sérum. Sur cette théorie est basée toute la classification et toute la pathogénie des ictères acholuriques de l'auteur.

On voit que l'importance et la signification de l'urobiline varient beaucoup avec les auteurs.

2° Théories pathogéniques des ictères à pigments anormaux. — Nous allons retrouver ici toutes les contradictions que nous avons déjà signalées.

a. *Hémaphéisme de Gubler.* — Pour cet auteur l'ictère dont nous nous occupons est hémaphéique, c'est-à-dire causé par un pigment spécial, l'hémaphéine qui se produirait dans le sang lorsque, par suite d'une influence morbide tel qu'un empoisonnement, il y a destruction trop rapide des globules rouges, et que le foie, impuissant à transformer l'hémoglobine en pigments biliaires, la laisse se transformer dans le sang en hémaphéine. Cette théorie n'est plus admise, car d'une part l'hémaphéine n'existe pas, et d'autre part il est bien reconnu actuellement que l'action du foie est nécessaire pour transformer l'hémoglobine en pigments plus ou moins modifiés.

b. *Théorie de Hayem.* — M. HAYEM et son élève TISSIER ont soutenu une théorie des ictères qui a eu un grand retentissement et qui est encore actuellement admise par beaucoup d'auteurs, par exemple par CHAUFFARD. Pour ces auteurs l'hémoglobine du sang peut subir par oxydation les transformations suivantes : hématine, bilirubine, pigment rouge brun, urobiline. A l'état normal, le foie transforme l'hémoglobine en bilirubine matière colorante de la bile. Si la cellule hépatique est malade, elle donne au contraire des *pigments biliaires modifiés* qui sont surtout l'*urobiline* déjà étudiée, et le *pigment rouge brun* isolé par WINTER et intermédiaire entre l'urobiline et la bilirubine. Ces pigments modifiés passeraient dans les urines où on décèle

CHAPITRE II

AUTO-INTOXICATIONS

PAR TROUBLES DES FONCTIONS DU REIN

De toute antiquité le rôle dépurateur du rein a frappé les esprits ; depuis près de deux siècles les cliniciens avaient noté les troubles morbides consécutifs au mauvais fonctionnement du rein, qui, avec PIORRY, devaient prendre le nom d'urémie.

Ces dernières années ont vu un tel essor des méthodes expérimentales venant s'ajouter aux données cliniques pour étudier le fonctionnement pathologique du rein, que cet organe est actuellement le mieux connu de ceux dont les altérations entraînent des troubles dans les échanges et le fonctionnement de l'organisme tout entier.

Aussi étudierons-nous ici non seulement l'urémie proprement dite et sa pathogénie, mais aussi tous les troubles de fonctionnement du rein ayant une portée générale pour la pathogénie des auto-intoxications. Nous passerons successivement en revue l'urémie et ses théories pathogéniques, la fonction rénale d'après l'analyse physique et chimique (anurie, polyurie, cryoscopie urinaire, élimination provoquée), l'albuminurie, et enfin la perméabilité et l'insuffisance rénale.

Par contre nous laissons de côté dans ce chapitre les syndromes d'élimination qui ont le plus souvent leur cause essentielle ailleurs que dans le rein tels que : azoturie, glycosurie, phosphaturie, etc. Ce sont là des troubles d'excrétion de ces diverses substances qui proviennent surtout d'altérations de la nutrition générale et qu'on a le tort d'étudier dans les traités de pathologie avec les fonctions rénales. Nous les avons rangés dans les troubles de la nutrition générale (voir pages 542 et suivantes).

sans oublier de rapporter au rein ce qui lui est dû dans les troubles de l'élimination azotée, phosphorée, chlorurique, etc...

ARTICLE PREMIER

URÉMIE. TOXICITÉ URINAIRE

C'est par les troubles généraux de l'urémie que l'on a commencé à connaître les troubles morbides des fonctions du rein. Actuellement on remplace souvent ce mot par le terme d'insuffisance rénale ; ces deux termes ne sont pas synonymes, l'urémie est fonction de l'insuffisance rénale, nous reviendrons sur ces rapports à la fin de ce chapitre (p. 749).

§ 1. — Généralités

Ici, comme pour beaucoup de questions, c'est l'observation clinique qui a précédé l'expérimentation physiologique et posé le problème des troubles toxiques dus au mauvais fonctionnement du rein.

1° Définition, historique. — Le nom d'*urémie* est donné depuis Piorry (1847) à l'ensemble des accidents morbides d'origine toxique survenant sous l'influence du mauvais fonctionnement du rein, l'*insuffisance rénale*.

Les anciens cliniciens (Baillou, van Helmont, Morgagni, Bright surtout) avaient noté les troubles nerveux, convulsions, coma, consécutifs aux maladies du rein. Addison en 1839 étudiait les troubles cérébraux urémiques dans un mémoire spécial. Tous les cliniciens de la seconde moitié du xix° siècle, entre autres, Rayer, Frerichs, Lasègue, Charcot, Lécorché et Bartels, Jaccoud, Dieulafoy, Landouzy, apportent des documents cliniques nouveaux. Mais au point de vue pathogénique ce sont surtout les travaux de Bouchard et de ses élèves sur les auto-intoxications qui marquent une date capitale dans cette étude, si bien que nous étudierons : 1° les anciennes théories de l'uré-

mie; 2° la théorie de BOUCHARD et les innombrables travaux qu'elle a suscités. La doctrine féconde des sécrétions internes de BROWN-SÉQUARD appliquée au rein par son auteur, puis, notamment par M. J. TEISSIER, à Lyon, est venu ouvrir des aperçus nouveaux et suggestifs sur l'origine des accidents urémiques.

2° Symptômes urémiques. — Les accidents de l'urémie sont des plus variés, *aigus* ou *chroniques*, se manifestant à grand fracas (coma, convulsions, dyspnée...) ou par les *petits signes du mal de Bright* (DIEULAFOY), affectant presque tous les appareils et surtout les systèmes nerveux, respiratoire et digestif. N'ayant pas à faire ici la symptomatologie de l'urémie, nous rappellerons seulement que les principales manifestations de la plus fréquente et la plus variée des auto-intoxications se groupent surtout autour des trois grandes formes cliniques : *forme nerveuse*, *forme respiratoire*, *forme digestive*.

Enfin, ces dernières années ont vu l'éclosion d'une série de nouvelles méthodes d'exploration rénale : élimination provoquée d'Achard et Castaigne, méthode cryoscopique de Claude et Balthazard, dosage méthodique des chlorures urinaires comparés à ceux de l'ingestion alimentaire... etc., qui ont encore élargi le cadre de l'exploration clinique et fourni de nouveaux procédés de diagnostic.

§ 2. — THÉORIES PATHOGÉNIQUES DE L'URÉMIE

Avant les travaux de BOUCHARD de nombreux auteurs proposèrent des théories pathogéniques de l'urémie. L'une de ces théories est purement mécanique (TRAUBE) et basée sur l'anatomie pathologique ; toutes les autres sont des théories toxiques. Le caractère commun de ces dernières est d'être exclusives et d'incriminer chacune *un seul poison* qui était cherché dans l'urine ou dans le sang. Alors, comme le dit CHARRIN, que la plupart des problèmes biologiques ne sont pas simples, mais soumis à des facteurs multiples; alors que les manifestations cliniques de l'urémie sont des plus variées ; alors que les substances éliminées ou retenues par le rein sont presque innombrables, les auteurs en

question cherchèrent une solution simple et un poison unique. Chacun n'attribua d'importance qu'à la substance qu'il isolait dans le sang, ou considérait dans l'urine ; aussi ces *théories exclusives* ont-elles actuellement surtout un intérêt historique. Nous ferons cependant ressortir la part de vérité que peut contenir chacune d'elles.

1° Théorie mécanique de Traube. — Cet auteur attribue tous les accidents de l'urémie à l'*œdème cérébral*. L'eau, non éliminée par le rein, donne l'*hydrémie* et celle-ci favorisée par la forte pression artérielle produit de l'œdème cérébral. Cet œdème entraîne l'anémie des centres nerveux, et, selon le territoire où prédomine l'œdème ; on aurait du coma ou des convulsions. Cette théorie dont l'exclusivisme est évident est démentie par les faits suivants : 1° Les expériences de Rommelaere, Feltz et Ritter, ont montré qu'on peut déterminer chez le chien l'hydrémie expérimentale, par injections intra-vasculaires d'eau distillée, sans entraîner ni œdème cérébral, ni symptômes analogues à l'urémie : 2° L'œdème méningé et cérébral se rencontre dans bien des cas (hydrocéphalie, phases ultimes de l'asystolie) sans symptômes d'urémie ; 3° L'œdème cérébral n'est pas la règle dans l'urémie ; d'après Frerichs il manque souvent ou est à peine marqué aux autopsies.

Il n'est pas impossible toutefois que l'œdème cérébral ne puisse, dans certains cas, causer des symptômes comateux, mais cela, aussi bien en dehors des néphrites qu'au cours de celles-ci.

Dans l'urémie causée par la néphrite scarlatineuse, il y a bien hydropisies multiples et œdème des méninges. M. Tournier, élève de Lépine, a repris dans sa thèse la théorie de l'œdème cérébral.

Il y a probablement une part à faire à la compression cérébrale et aux phénomènes mécaniques. Lœper a vu deux fois la ponction lombaire améliorer l'aphasie d'un brightique. P. Marie et Guillain, Babinski ont obtenu de bons résultats de la ponction lombaire pour atténuer la céphalée des brightiques.

Enfin la théorie de Traube, rajeunie, pourrait expliquer certaines formes d'urémie nerveuse. L'œdème histologique dû à

la rétention de chlorures et d'eau existe dans les néphrites avec rétention chlorurée (voir p. 622) il peut se localiser au cerveau et produire des troubles nerveux. De même la résorption brusque des œdèmes chez certains brightiques produit par un mécanisme exactement inverse mais en somme du même ordre (trouble d'équilibre du milieu humoral des cellules nerveuses), des phénomènes délirants ou convulsifs comparables à ceux de l'urémie classique (voir p. 639).

En tout cas, l'hypothèse de TRAUBE, telle qu'il l'a émise, n'expliquerait qu'un nombre restreint de faits.

2° Théorie toxique de la rétention d'urée. — L'urée étant un des principaux produits d'élimination rénale, il était tout naturel d'attribuer à sa rétention l'intoxication de l'*urémie*. BOSTOCK et CHRISTISON constatent la présence de l'urée dans le sang des urémiques; PRÉVOST et DUMAS observent le même fait chez les animaux dont on a extirpé le rein, WILSON fait alors de la toxémie uréique la seule cause des accidents nerveux. Bien des faits semblent plaider dans ce sens. L'urée augmente dans le sang à mesure qu'elle diminue dans les urines. PICARD dans 11 cas d'urémie trouve une proportion plus élevée d'urée dans le sang qu'à l'état normal. DEBOVE et DREYFOUS, QUINQUAUD trouvent dans des cas d'anurie ou d'urémie les chiffres énormes de 4 grammes et 4gr,7 d'urée par litre de sang. On l'a décelé dans les matières vomies, dans l'expectoration, la salive des malades.

Mais des arguments inverses sont invoqués contre cette théorie. 1° WURTZ et BERTHELOT montrent que l'urée est, dans le sang, en proportion normale dans certaines formes des plus graves de l'urémie. 2° OVEN REESS, FRERICHS constatent de grandes quantités d'urée dans le sang en l'absence de troubles nerveux; 3° l'expérimentation démontre l'innocuité de l'urée même à fortes doses (Cl. BERNARD, FELTZ et RITTER, etc...). L'ingestion de 200 grammes, l'injection intra-vasculaire de 90 grammes d'urée, ne provoquent pas de phénomènes toxiques; au contraire elle est un puissant diurétique. GREHANT et QINQUAUD ont seulement déterminé de l'hypothermie par de très fortes doses d'urée (intra-veineuses)

Pour BOUCHARD, il faudrait, pour tuer un homme, une quantité d'urée égale à celle que ce sujet fabrique en deux semaines. CHARRIN n'obtient des phénomènes toxiques que par des doses 500 fois plus grandes que celles de l'état normal (lapin).

Cependant les travaux de WIDAL et d'ACHARD ont ramené l'attention sur le rôle de l'urée dans l'urémie. La rétention d'urée dans certaines formes de néphrites a été constatée par ces auteurs. Pour ACHARD l'urée s'accumule dans le sang mais peut aussi passer dans les tissus et entraîner des œdèmes. Pour WIDAL l'urée ne produit pas d'œdème et reste surtout dans le sang; celui-ci ne peut s'en débarrasser que par le rein; si ce dernier présente de l'imperméabilité constante à l'urée, il se produit des troubles toxiques spéciaux : inappétence, fatigue, prostration, torpeur, phénomènes gastro-intestinaux, caractéristiques pour WIDAL de l'*azotémie* et différant de l'urémie hydropigène qui serait due surtout à la rétention des chlorures.

La teneur du sang en urée comparée à la quantité d'albuminoïdes ingérés (indice de rétention uréique) fournit à Widal des indications pronostiques. Les grosses doses d'urée, 3 à 4 grammes par litre, coïncident avec une véritable cachexie rapide et se voient souvent quelques jours avant la mort.

3° Théories incriminant le carbonate d'ammoniaque. — L'urée peut se transformer en carbonate d'ammoniaque, d'où les trois théories suivantes.

α) *Théorie de Frerichs, ammoniémie.* — FRERICHS invoque cette transformation dans le sang et incrimine l'intoxication par le carbonate d'ammoniaque, l'ammoniémie.

β) *Théorie de Treitz.* — Pour cet auteur, le carbonate d'ammoniaque se formerait dans le tube digestif, et surtout lorsque sont constituées les ulcérations intestinales de l'urémie.

γ) *Théorie de Bozzolo.* — Cet auteur italien rappelle que les expériences de LANDOIS démontrent la toxicité du carbonate d'ammoniaque injecté directement au niveau de la substance nerveuse.

Tous ces auteurs supposent la toxicité du carbonate d'ammoniaque aux doses où on le trouve dans le sang. Or, PICARD

et Cl. Bernard démontrent que ce sel existe à l'état normal dans le sang. Oppler, Zaleski, Rosenstein montrent que le sang des urémiques n'en contient que des proportions minimes; et Cl. Bernard a prouvé que ce sel n'est toxique qu'à doses élevées. Cependant Cüffer aurait obtenu des phénomènes toxiques graves et de la respiration de Cheyne-Stokes par l'injection de carbonate d'ammoniaque, et Charrin fait remarquer que l'ammoniaque abaisse notablement la température et que son rôle n'est peut-être pas absolument nul dans la pathogénie de l'urémie.

4° Théories incriminant les matières colorantes. — Tuldecum accordait un rôle toxique à l'*urochrome* par sa décomposition en uropitine et acide amicholique. Charrin montre que l'urine décolorée par filtration sur charbon n'est plus aussi toxique, mais que non seulement les matières colorantes de l'urine, mais encore des alcaloïdes et autres substances toxiques sont retenues par le charbon. Cependant Mairet et Bosc attachent une grande importance toxique aux matières colorantes urinaires.

5° Théories des acides urique et hippurique. — On a incriminé l'acide urique. Ce corps est certainement en cause dans l'intoxication du goutteux, du leucémique (voir p. 556) mais ne semble pas avoir d'influence spéciale sur l'urémie, surtout sur les accidents aigus. Bouchard a injecté sans accident toxique grave 0.30 par kilogramme d'animal.

Quant à l'acide hippurique, il ne paraît pas toxique pour les animaux dont les urines en sont chargées (Feltz et Ritter, Bouchard).

6° Théorie de Schottin incriminant les matières extractives. — On appelle matières extractives les produits de la sécrétion rénale provenant d'oxydations imparfaites : créatine, créatinine, leucine, tyrosine... Schottin leur a le premier attribué l'intoxication urémique. Sa théorie, dite, trop exclusivement, de la *créatinémie*, était d'une conception assez large. Pour lui les alcalins jouent un grand rôle dans les combustions organiques; cette alcalinité serait diminuée chez les brightiques, d'où la for-

mation par troubles de la nutrition, de ces substances extractives, sortes de cendres qui par leur accumulation entraveraient les échanges intra-organiques. Les troubles morbides du mal de Bright proviendraient donc surtout de l'encombrement des humeurs et de la mauvaise qualité des échanges. VOIT, CHALVET ont développé après SCHOTTIN cette théorie qui est en somme beaucoup plus étendue que toutes les précédentes et se base sur une conception fort vraisemblable. Mais ces auteurs ne montrent pas assez le rapport entre cet encombrement des tissus et le défaut de dépuration rénale. D'ailleurs toutes ces substances extractives sont fort peu toxiques, et la créatine n'existe pas dans le sang. La conception générale n'en persiste pas moins et il se peut que d'autres substances extractives chimiquement mal définies soient toxiques.

7° **Théorie des sels de potasse de Feltz et Ritter.** — Les travaux de FELTZ et RITTER sont fort importants. Ils ont établi expérimentalement la toxicité de l'urine, cherché les rapports entre cette toxicité et l'élimination ou la rétention urinaire, démontré la faible nocivité de toutes les substances organiques incriminées avant eux, et prouvé le rôle toxique des sels de potasse.

a. *L'urine est toxique.* — Répétant les expériences de SÉGALAS et VAUQUELIN (1822) et injectant au chien les urines fraîches de l'homme ils établissent la grande toxicité de l'urine : une quantité correspondant au quinzième du poids de l'animal le tue rapidement. Or cette quantité est à peu près égale à celle qu'il sécrète en trois jours. Si, d'autre part, comme PRÉVOST et DUMAS VAUQUELIN et SÉGALAS, on lie les vaisseaux du rein d'un chien, supprimant ainsi la sécrétion, on voit apparaître au bout de quelques heures des vomissements et de la diarrhée et, au bout de trois jours la mort avec convulsions, coma, hypothermie. Ainsi la quantité d'urines correspondant à trois jours de sécrétion tue le chien avec les mêmes symptômes, qu'elle soit injectée en masse ou accumulée lentement dans les tissus.

b. *Les matières extractives d'origine organique seraient inoffensives.* — Les auteurs le démontrent soit pour chacune d'elles,

aux doses où elles se trouvent dans l'urine, soit pour leur quantité totale. Ces expériences ne sont valables que pour les substances définies (urée, acide urique, créatine, leucine, etc.) qu'ont employées les auteurs.

M. Bouchard au contraire a montré la nature organique des poisons urinaires mal définis.

c. *Les éléments minéraux et surtout les sels de potasse sont toxiques.* — La quantité totale des sels minéraux d'une urine reproduit les accidents toxiques de celle-ci. Les sels potassiques seraient seuls toxiques, le chlorure de potassium surtout ; ils s'accumulent dans le sang à la suite de la ligature des uretères. pour les auteurs ils se fixeraient sur les éléments anatomiques et arrêteraient les échanges réguliers.

Les faits précédents sont fort importants ; mais ici encore la théorie générale est trop exclusive. Si D'Espine, Lécorche et Talamon ont trouvé des sels de potasse en excès dans le sang d'urémiques, Horbaczewski et Snyers ne l'ont pas constaté, le premier chez les urémiques, le second après ligature des uretères.

8° Théorie de la chlorurémie. — Cette théorie (Widal), toute récente, incrimine surtout le chlorure de sodium dont la rétention d'origine rénale viendrait modifier l'équilibre humoral du milieu intérieur. Quoique le NaCl ne soit pas toxique, son accumulation produirait des désordres de tout genre par formation des œdèmes viscéraux qui empêcheraient le fonctionnement normal des organes. Les chlorures ne sont mis en cause que dans certaines formes d'urémie, d'autres étant causés par la rétention d'urée.

Nous exposons la question avec tous ses développements à propos du *chlorure de sodium en pathologie rénale* (page 620).

§ 3. — Théorie de Bouchard
MULTIPLICITÉ DES POISONS URINAIRES

Le principe général de la théorie de M. Bouchard, opposé à l'exclusivisme peu scientifique des anciens auteurs, est de prouver

la *multiplicité des poisons urinaires* dépendant évidemment de *la multiplicité des sources toxiques* et s'accordant avec la *multiplicité des symptômes toxiques* du mal de Bright et de l'intoxication urinaire expérimentale.

1° **Exposé général.** — Pour Bouchard, l'urémie est un *empoisonnement complexe* dû à une série de substances non seulement inorganiques, mais surtout organiques, provenant des aliments, des sécrétions telles que la bile, et surtout de la désassimilation incessante des éléments anatomiques. La toxicité normale des urines est fonction même de la nutrition et du fonctionnement des cellules dont les déchets s'éliminent par le rein. Lorsque celui-ci ne fonctionne plus ou mal, les produits toxiques empoisonnent l'organisme. A part les variations de fonctionnement du rein, les maladies influent sur la toxicité urinaire ; celle-ci augmente dans les infections, les auto-intoxications chroniques, les maladies du foie et en général avec toute altération ou trouble fonctionnel d'un organe ou d'un tissu.

Ayant *mesuré* les variations de la toxicité urinaire à l'état sain et dans les maladies, Bouchard montre que la méthode s'applique non seulement à la pathogénie de l'urémie, mais à celle des troubles de la nutrition dans les maladies.

2° **Mesure de la toxicité urinaire.** — Les anciens auteurs injectaient l'urine au chien ou liaient les uretères. On a proposé les voies sous-cutanée, péritonéale, digestive. Widal, Sicard et Lesné ont proposé l'injection intra-cérébrale. Le procédé classique est celui de Bouchard : *injection intra veineuse au lapin de l'urine à une vitesse donnée.* L'urine des vingt-quatre heures recueillie dans un récipient très propre, et maintenue au frais pour éviter sa putréfaction, est injectée dans la veine marginale du lapin à une vitesse donnée. On se sert pour cela des appareils de Roger, Guinard, Hallion, Lesné, etc. On note les symptômes observés chez l'animal et on injecte la quantité nécessaire pour produire la mort ; on fait l'autopsie du lapin pour vérifier l'absence de lésion antérieure ou de cause de mort accidentelle (embolie).

L'*urotoxie* est la quantité d'urines nécessaire pour tuer 1 kilogramme de lapin. On l'obtient en divisant par le poids de l'animal p la quantité d'urines mortelle N et en multipliant par 1 000 : Urotoxie $= \frac{N}{p} \times 1\,000$. En rapportant le chiffre de l'urotoxie à la quantité d'urines éliminée en vingt-quatre heures V, et au poids du malade P, on a le *coefficient urotoxique*, c'est-à-dire la quantité d'urotoxies éliminée par 1 kilogramme d'homme en vingt-quatre heures.

On obtient ainsi la *toxicité expérimentale* de l'urine, c'est-à-dire sa toxicité massive pour le lapin, dans le temps assez court que dure l'expérience poursuivie jusqu'à la mort.

On appelle *toxicité vraie*, celle qui est déterminée par la quantité minima d'urines qui, injectée à un animal en une fois, est capable d'entraîner sa mort à une échéance plus ou moins éloignée. Joffroy et Servaux mesurent cette toxicité en injectant à une série de lapins des doses variées d'urines et en notant la quantité mortelle. Cette méthode beaucoup plus longue, nécessitant plusieurs animaux, est peu pratique quoique théoriquement intéressante.

3° Objections à la méthode de M. Bouchard. — On a fait à la méthode un grand nombre d'objections que nous devons discuter car elles ont parfois engendré le doute non seulement sur la valeur pratique de la méthode mais encore sur la portée générale de la théorie de l'auto-intoxication.

a. *Divergences des résultats.* — Pour Bouchard, l'urotoxie normale de l'homme correspond à 45 centimètres cubes d'urine, pour Guinard à 132 centimètres cubes, pour Mairet et Bosc à 67 centimètres cubes, pour Léon Bernard à un chiffre oscillant entre 30 et 50 centimètres cubes. Cela tient surtout aux différences de *vitesse* d'injection des expérimentateurs. M. Bouchard injecte 15 à 20 centimètres cubes par seconde. Il faudrait que tous emploient une même technique. En tout cas les résultats sont toujours comparables pour un même observateur et comme il ne s'agit pas de chiffres absolus de toxicité, mais d'une comparaison entre la toxicité de l'urine à l'état normal et dans les maladies, la critique n'a pas grande valeur.

b. *Erreurs physiologiques de la méthode.* — On a dit : 1° que par la méthode indiquée l'urine tuait par hypertension vasculaire ; ceci n'est exact que pour des doses supérieures à 400 centimètres cubes, dose qu'on atteint à peu près jamais avec les urines ; 2° que les lapins mouraient par réflexe venu de l'endoveine lésée (VULPIAN), ou par coagulations intravasculaires. JOFFROY et SERVAUX auteurs de cette objection conseillent d'ajouter à l'urine des substances anticoagulantes. Mais de l'aveu de tous (LÉON BERNARD) l'objection de VULPIAN est abandonnée, celle de JOFFROY et SERVAUX n'est qu'exceptionnellement valable (2 coagulations sur 28 expériences pour LÉON BERNARD) et les substances anticoagulantes sont toxiques et faussent les résultats.

c. *Objection de l'osmonocivité.* — On a dit, surtout en Allemagne, que la toxicité apparente de l'urine était due principalement à la différence de *tension osmotique* entre les urines injectées et le sérum du lapin, de telle sorte que les cellules, les globules rouges, etc., seraient altérés par cette modification brusque de l'isotonie normale des humeurs. On a même répandu souvent cette objection enfantine : l'eau distillée est toxique par injection intra-veineuse, donc celle de l'urine ne prouve rien. Or, le premier, M. BOUCHARD a vu et publié que l'injection d'eau pure tue à la dose de 90 à 120 centimètres cubes par kilogramme, que cette action nocive est due à l'*action physique* de l'eau sur les globules (gonflement du globule, dissolution de l'hémoglobine) et que l'eau salée à 7 p. 1000 est bien mieux supportée (jusqu'à 396 centimètres cubes par kilogramme). Or l'urine est précisément un liquide salé : Il est vrai que les notions nouvellement acquises sur l'isotonie des humeurs et l'action nocive de la rupture de l'équilibre de tension entre les humeurs et les cellules, les globules rouges notamment, ont montré qu'il faut distinguer dans un liquide sa *toxicité vraie* (action des poisons sur les cellules) et son *osmotoxicité* ou *osmonocivité* résultant du défaut d'isotonie de ce liquide avec les humeurs. CLAUDE et BALTHAZARD ont étudié cette question et proposé une méthode de correction mathématique. VAQUEZ et BOUSQUET ont proposé de ramener l'urine à l'isotonie par addi-

tion d'eau ou de NaCl ; mais on modifie ainsi la toxicité vraie de l'urine.

En réalité l'objection de l'osmotoxicité, *théoriquement très exacte*, est *pratiquement de moindre valeur* contre la méthode des injections d'urines. Les erreurs ne sont ordinairement pas très grandes sauf pour des variations extrêmes de la tension osmotique, et en pratique on doit injecter l'urine en nature (Bosc et Vedel).

d. *Applications de la méthode.* — En tout cas il faut bien retenir que la recherche de la toxicité urinaire est surtout une méthode d'exploration scientifique, plutôt que d'application clinique usuelle. Mais les résultats qu'elle a fournis ont été des plus féconds et ont établi la doctrine générale des auto-intoxications. Il ne faut pas oublier non plus, qu'elle renseigne seulement sur les substances toxiques éliminées, sans décider de la cause des variations de ces toxiques : c'est à la clinique et aux autres procédés de l'expérimentation de déceler l'origine locale ou générale, rénale ou hépatique ou autre, de l'hypertoxicité ou de l'hypotoxicité urinaire.

Pour en déduire le fonctionnement du rein il faudrait comparer la toxicité urinaire à celle du sérum et des tissus, ce qui est pratiquement impossible. Nous verrons à la fin de ce chapitre (page 752) comment la clinique peut cependant user de toutes les données du laboratoire.

4° Multiplicité et variations des poisons urinaires. — La méthode de M. Bouchard a établi les données suivantes :

a. *Toxicité normale de l'urine.* — La quantité d'urines suffisante pour tuer 1 kilogramme de lapin (urotoxie) est d'environ 45 centimètres cubes pour un homme sain (Bouchard).

L'homme fabriquerait en deux jours et quatre heures la quantité de poisons nécessaires pour l'intoxiquer. Cette toxicité varie beaucoup selon l'état du sujet, l'heure de la journée, l'alimentation, etc.

Il y a des *oscillations normales* de la courbe urotoxique comparables aux variations normales des courbes thermiques, respiratoires, etc... Les urines de la nuit sont quatre fois moins toxi-

ques que celles du jour; celles des animaux hibernants sont moins toxiques pendant l'hibernation (R. Dubois). L'exercice musculaire diminue la toxicité urinaire; le surmenage l'augmente. L'urine est plus toxique chez l'enfant que chez l'adulte, et plus chez celui-ci que chez le vieillard.

L'alimentation a une influence énorme; la toxicité diminue avec les aliments peu putrescibles (féculents) et très assimilables (lait); elle augmente avec une alimentation carnée, *a fortiori* si les viandes sont faisandées, avec une nourriture trop riche en potasse. Charrin et Roger ont pu diminuer de plus de moitié la toxicité des urines du lapin en supprimant la potasse de leurs aliments et en remplaçant les choux par le lait. L'urine des herbivores est beaucoup plus toxique que celle du chien et de l'homme à cause des sels de potasse ingérés et éliminés en abondance (Charrin, Guinard).

c. *Multiplicité et nature des poisons.* — Les poisons urinaires sont fort nombreux. M. Bouchard a montré qu'ils sont presque tous d'origine organique, et non pas exclusivement inorganique comme pour Feltz et Ritter : il en a séparé sept : l'*urée* (qui est diurétique en même temps), la *potasse* qui serait *convulsivante*, et cinq substances organiques qui sont respectivement : *narcotique*, *sialogène*, *convulsivante*, *myotique*, et *hypothermisante*. Roger en a isolé une huitième, *hyperthermisante*. Les substances séparées de l'extrait sec de l'urine par l'alcool, produisent la somnolence, le coma, la salivation; celles qu'on sépare de cet extrait sec par l'eau déterminent le myosis, les convulsions et l'hypothermie. Filtrées sur le charbon, les urines perdent une partie de leur pouvoir toxique.

On voit que la plupart des toxiques de l'urine sont de nature inconnue; à ce point de vue la complexité du problème reste grande. Il faut ajouter que les effets produits sur le lapin par injection massive ne sont pas superposables à ceux qui se développent chez l'homme dans l'urémie. Telle substance peut être toxique pour le lapin par voie veineuse qui ne le serait pas par une autre voie d'introduction ou pour un autre animal ou pour l'homme. Réciproquement, certaines substances très toxiques pour l'homme peuvent ne pas l'être pour le lapin ou déterminer

des symptômes différents. Il faut prendre les résultats dans leur ensemble et les conclusions en général.

En tout cas les urines des urémiques sont le plus souvent très hypotoxiques (Bouchard, Dieulafoy) ; c'est là une contre-épreuve très significative de la toxicité des urines normales, et un argument péremptoire en faveur de l'auto-intoxication urémique.

5° Origine des poisons urinaires. — Il est d'un intérêt capital pour le pathologiste de savoir où et comment se forment les poisons des urines normales et pathologiques. Ils sont de deux origines : les poisons exogènes et les poisons endogènes. Les toxiques exogènes sont les poisons proprement dits venus du dehors et les poisons alimentaires (voir p. 196). Les toxiques endogènes formés dans l'organisme sont d'un mécanisme et de production plus complexe. Ceux-là surtout nous intéressent ici à propos des auto-intoxications. Entre deux, d'origine à la fois exogène (venus du dehors), et endogènes (formés par fermentations dans le tube digestif) sont les poisons d'origine gastro-intestinale (voir p. 647).

A part ces derniers, la plus grande partie des substances toxiques urinaires sont d'origine endogène, de nature organique et *formées par les cellules.*

A. Produits normaux ou anormaux des cellules glandulaires. — Les cellules différenciées des glandes à sécrétion externe et interne, forment des produits toxiques qui, résorbés, s'éliminent par les urines. Ils peuvent se résorber normalement, ou sous l'influence pathologique d'une trop grande production, ou du manque d'élimination normale. Dans les cas de mauvais fonctionnement du foie ou d'obstruction des voies biliaires, l'urine devient hypertoxique en se chargeant des produits biliaires normaux ou anormaux (voir p. 655).

Les altérations du corps thyroïde, de la capsule surrénale s'accompagnent de même de formation de produits toxiques éliminés par les urines (voir p. 760).

B. Produits toxiques dus à l'insuffisance des autres glandes.

— Tous les organes antitoxiques sont solidaires entre eux. Lorsque le foie, le corps thyroïde, la surrénale ne remplissent pas leur rôle d'arrêt ou de destruction des substances toxiques, le rein y supplée et la toxicité des urines augmente ou se modifie.

C'est ainsi que les urines sont convulsivantes dans l'hyperthyroïdation, et très toxiques dans toutes les maladies du foie.

C. Produits de désassimilation cellulaire. — C'est la source principale des auto-intoxications chroniques et de la toxicité des urines. « La nutrition, l'élaboration de la matière organique, et plus particulièrement de la matière azotée, et plus spécialement de l'albumine des tissus, la désassimilation en un mot, engendre les poisons. S'il y a des poisons dans l'urine, comme il y en a dans la bile et dans tout le contenu intestinal, c'est parce qu'il y a des poisons, parce qu'il se fabrique des poisons dans les tissus. » (Bouchard)

a. Toxicité des tissus. — La preuve en est fournie par l'étude de la toxicité des tissus poursuivie par M. Bouchard et ses élèves. « J'ai montré la toxicité de l'extrait alcoolique de la plupart des tissus et indiqué les variations de cette toxicité. Charrin et Kuffer ont constaté une toxicité spéciale de l'extrait aqueux obtenu à chaud ; Roger entrant dans une voie nouvelle et plus féconde, a établi que l'infusion à froid des tissus est toxique à un haut degré. »

b. *Toxicité des produits incomplètement transformés.* — Si les produits normaux de désassimilation sont toxiques, les matières organiques incomplètement transformées le sont bien davantage. C'est ce qui se passe dans tous les cas de combustion imparfaite, de destruction partielle des matières organiques et surtout des albuminoïdes ; dans la fièvre, dans la plupart des maladies infectieuses, dans les maladies appelées par Bouchard : *maladies par ralentissement de la nutrition, par auto-intoxication.*

Aussi Bouchard, cherchant la signification réelle des variations de la toxicité urinaire, pense qu'elle peut être un témoin de la plus ou moins grande perfection des combustions intra-organiques.

« Je considère, dit-il, la détermination de la toxicité urinaire comme un élément de renseignement si on veut juger, non plus de la rapidité de destruction, mais de la perfection de la destruction, c'est-à-dire la rapidité avec laquelle la matière qui se détruit parcourt toutes les phases de métamorphose régressive et arrive à être aussi complètement détruite que peut l'être la matière excrémentitielle[1] ».

c. *La toxicité urinaire est d'origine cellulaire.* — En définitive c'est donc la *cellule* qui fabrique presque tous les poisons décelés dans l'urine, cellules glandulaires, cellules des tissus. Une expérience de Charrin le démontre avec élégance. Il dose la toxicité urinaire chez un certain nombre de nouveau-nés, non infectés, élevés et nourris avec le même lait, mais les uns tout à fait sains et de croissance normale, les autres débiles, héréditairement tarés athrepsiques, etc... La toxicité est notablement plus élevée chez ces derniers. Cependant ils sont tous soumis aux mêmes conditions, nourris tous avec le même lait, l'aliment le moins toxique possible. La toxicité de l'urine des débiles ne peut donc provenir que d'eux-mêmes, c'est-à-dire de leurs cellules fonctionnant anormalement.

D. Produits d'origine microbienne. — Dans les maladies infectieuses la toxicité urinaire augmente notablement les produits toxiques sont dans ce cas de deux origines : d'*origine microbienne directe* (toxines) et surtout d'*origine cellulaire* par réaction des cellules organiques contre le microbe et ses toxines.

a. *Toxines.* — Dès 1885, Bouchard a reproduit le tableau du choléra humain en injectant à des lapins des urines de cholériques. On peut se demander si les urines de ces malades contenaient les toxines directes du bacille ou des produits toxiques cellulaires. Bouchard, puis Charrin et Ruffer ont établi, avec les cultures du bacille pyocyanique, que les urines des animaux inoculés renferment bien les toxines de ce bacille fabriquées dans l'organisme et passant dans l'urine comme lorsque l'on a injecté des toxines seules. Roux et Yersin ont déterminé chez le lapin

[1] Bouchard. *Traité de pathologie générale*, 2e édit., t. III, p. 232

des paralysies diphtériques en leur injectant des urines d'enfants diphtériques, absolument comme en leur injectant des toxines du bacille spécifique. Certaines toxines ne passent pas par le rein en nature; les urines des tétaniques sont très toxiques mais non tétanisantes (J. COURMONT et DOYON, BLUMENTHAL).

b. *Substances vaccinantes, anticorps.* — A côté des toxines proprement dites s'éliminent par les urines des produits fabriqués par l'organisme dans l'infection, les uns purement ou surtout toxiques, les autres surtout vaccinants, agglutinants, hémolysants, etc...

M. BOUCHARD vaccina des animaux contre le bacille pyocyanique avec des urines d'autres sujets inoculés avec ce bacille. Il tenta la même expérience pour la fièvre typhoïde. ROUX et YERSIN vaccinèrent des lapins contre la diphtérie avec des urines de diphtériques.

On peut se demander si, parfois, ce ne sont pas les microbes infectieux qui passés par l'urine sont injectés à l'animal et le vaccinent par infections atténuée. Mais on peut répondre que d'autres substances fabriquées par les cellules sous l'influence des microbes ou des toxines passent intégralement dans l'urine. WIDAL a montré que la substance agglutinante du sérum des typhiques passe dans les urines; BORMANS avait même basé sur ce fait un *uro-diagnostic* de la fièvre typhoïde. Les autres anticorps s'éliminent de même par les urines.

c. *Crise d'élimination toxique dans les infections.* — La toxicité urinaire augmente dans les infections cycliques au moment de la défervescence thermique, parfois un peu avant, parfois un peu après. ROGER et GAUME l'ont montré pour la pneumonie : un pneumonique élimine pendant sa maladie deux à trois fois moins de toxiques urinaires qu'à l'état de santé ; puis au moment de la chute thermique se produit une crise polyurique et hypertoxique, une sorte de décharge, avec élimination abondante de chlorures.

Cette hypertoxicité avec hyperchlorurie s'explique pour nous de la façon suivante : pendant l'infection les chlorures sont utilisés au niveau du foyer infecté et dans les organes pour la fabrication des substances de défense, anticorps, etc...; lorsque l'infection est terminée (formation des anticorps, substances aggluti-

nantes, vaccinantes, etc...) les chlorures et les anticorps brusquement mis en liberté s'éliminent par le rein en même temps que la température baisse et que la guérison s'affirme. La crise urinaire d'hypertoxicité s'expliquerait en partie par l'élimination de ces substances antimicrobiennes.

C'est ce qui se passe dans les pleurésies séro-fibrineuses au moment de la résorption du liquide pleural ; JACQUES NICOLAS a cherché, sous notre direction, la crise urinaire polyurique, chlorurique et toxique de la phase de guérison de ces pleurésies. Nous avons montré avec lui que cette élimination du liquide pleurétique détermine une albuminurie très passagère, due soit à l'élimination même des albumines du liquide de la plèvre, soit à l'irritation rénale produite par celui-ci. De même, dans la fièvre typhoïde, dans la pneumonie, le maximum de formation de la substance agglutinante se produit au moment de la défervescence (P. COURMONT, GRIFFON) c'est-à-dire de la crise urinaire.

Le traitement n'est pas sans influence sur cette crise urinaire. MM. ROQUE et WEILL ont montré que, dans la fièvre typhoïde, la balnéothérapie favorise l'élimination urinaire toxique dès la période d'acuité de la maladie, tandis que l'antipyrine laisse la toxicité urinaire faible pendant la maladie avec forte crise d'hypertoxicité au moment de la défervescence. MM. ROQUE et LEMOINE ont observé que dans la malaria, la médication quinique diminue la toxicité urinaire due aux crises fébriles.

§ 4. — THÉORIE DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU REIN

C'est une théorie générale de Brown-Séquard appliquée par lui au rein en 1893 et par laquelle il a voulu expliquer l'urémie. Développée depuis par MEYER, VITZOU, LAVIS au point de vue expérimental, par DIEULAFOY, J. TEISSIER, J. RENAUT, etc... au point de vue thérapeutique, cette théorie repose sur les preuves ou présomptions suivantes.

1° Considérations sur la période de tolérance de l'anu

rie calculeuse. — Brown-Séquard avait été frappé de la longue survie et de la période de tolérance parfaite (cinq à quinze jours) des malades atteints d'anurie calculeuse, comparées à la mort rapide des animaux à qui on enlève les reins, lie les vaisseaux rénaux ou les uretères. Dans l'anurie calculeuse, où le rein est encore sain, c'est la persistance de la sécrétion interne qui s'opposerait à l'intoxication ; les produits inconnus déversés par le rein dans l'organisme neutraliseraient les poisons. D'une façon générale l'urémie serait due bien plus à la suppression de la sécrétion interne que de la sécrétion urinaire, dans la néphrectomie, dans les néphrites, etc... Il est certain que l'hypothèse est très séduisante pour l'anurie calculeuse, mais on peut lui faire des objections théoriques et des objections de fait (voir p. 707 anurie calculeuse).

En tout cas la théorie de B. Séquard, si elle peut expliquer certaines anomalies d'urémie tardive, ou une partie des symptômes urémiques ne saurait être généralisée.

2° Résultats de l'opothérapie rénale chez les animaux. — Brown-Séquard vit que des animaux néphrectomisés survivent plus longtemps si on leur injecte du suc rénal. Meyer aurait provoqué la dyspnée urémique plus vite chez des chiens néphrectomisés en leur injectant du sang toxique de chien privé de rein, et réciproquement aurait fait disparaître cette dyspnée urémique par injection ultérieure de suc rénal. Vitzou a contaté une survie plus longue chez les animaux néphrectomisés qui reçoivent du suc rénal que chez ceux qui n'en reçoivent pas. Mais Chatin et Guinard et surtout Lavis, à Lyon, ont obtenu des résultats différents des précédents par injection du sérum de la veine rénale. Lavis a eu des survies doubles de celles obtenues par Vitzou en injectant simplement à ses animaux de l'eau salée.

Vivenza a trouvé que le sang de la veine rénale est plus dense, plus alcalin, moins riche en hémoglobine et globules rouges. L'hémoglobine détruite par les cellules rénales formerait les pigments urinaires.

Pour Meyer le sérum de la veine rénale contient des produits antitoxiques. Chatin et Guinard, Lavis sont d'un avis opposé.

3° Résultats de l'opothérapie rénale chez l'homme. — Dieulafoy, le premier, a injecté du suc rénal dans un cas d'urémie et obtenu des effets diurétiques, mais le malade ne survécut que peu de jours. MM. Teissier et Frœnkel ont employé l'extrait glycériné de rein avec de bons résultats, entre autres avec élévation de la toxicité urinaire des malades. De Lignerolles, élève de Teissier, rapporte de bon effets des injections de sérum de la veine rénale ; d'autre part nous avons vu les résultats négatifs chez l'animal de Chatin et Guinard, de Lavis. Ce dernier admet cependant les bons effets de l'injection à l'homme de sérum de la veine rénale, comme excitant passagèrement la fonction chimique du rein. Chiperowitz, R. Dubois, Renaut ont administré le tissu rénal par la voie buccale. Piccini n'a obtenu aucun résultat avec l'extrait glycériné. Mori accuse l'extrait glycériné de produire, à toute dose, de l'hémoglobinurie et de l'albuminurie chez le cobaye.

En somme la question est encore à l'étude ; il y a le plus souvent discordance des auteurs sur les résultats obtenus au point de vue sécrétion, urotoxicité, albuminurie. De tous les arguments en faveur de la sécrétion interne du rein il ne reste guère que certaines observations cliniques et les observations de Brown-Séquard sur l'anurie calculeuse.

4° Fonction chimique du rein. — N'oublions pas, cependant qu'en dehors de la sécrétion externe des produits contenus dans le sang, le rein possède la propriété de *transformer* certains produits, de faire la synthèse de certains éléments. Bunge et Schmiedeberg ont montré que le rein opère avec le glycocolle et l'acide benzoïque la synthèse de l'acide hippurique. Abelous et Biarnès admettent que cette synthèse est due à une simple action diastasique. Bernizone opère la synthèse de l'acide hippurique à l'aide de l'aldéhyde ou de l'alcool benzilique en présence de la pulpe rénale non détruite à + 37°. Abelous et Gérard constatent l'existence dans le rein de diastases réductrices. L'extrait de rein réduit les nitrates à l'état de nitrites, et les nitrites disparaissent en partie par oxydation. L'extrait aqueux de rein de cheval privé de tout élément cellulaire peut hydrater le glyco-

gène, le gaïacol, l'acide oxalique (GÉRARD). VIVENZA pense que le rein détruit des globules rouges et transforme l'hémoglobine en pigments urinaires.

Toutes ces considérations montrent que le rein possède un rôle actif de glande, encore très mal connu, mais dont les modifications sont peut-être en cause dans certaines formes d'urémie.

5° Rôle du rein dans la glycosurie phloridzique. — La phloridzine est une substance dont l'introduction dans l'organisme provoque la glycosurie (V. MERING.) Une expérience de KENTZ montre qu'il s'agit d'un phénomène purement rénal, d'une action directe de cette substance sur le rein. Comment le rein produit-il la glycosurie phloridzique ? Pour MERING, MINKOWSKY et la plupart des physiologistes allemands, le sucre sécrété n'est autre que le glycose du sang et le rein se comporterait vis-à-vis de ce sucre, sous l'influence de la phloridzine, comme un filtre percé (théorie de l'élimination). Pour LEVENNE, PADERI, le rein élabore le sucre avec des éléments empruntés au sang (théorie de l'élaboration); dans ce cas le rein aurait encore un rôle de glande formatrice. KLEMPERER vit que cette fonction (de laisser passer ou d'élaborer le sucre) sous l'influence de la phloridzine disparaît chez certains brightiques. MM. ACHARD et DELAMARE à Paris, M. TEISSIER et ses élèves, MIORCEC, JOUFFRAY, RAYNAUD à Lyon, ont étudié ce mode d'appréciation de la fonction rénale. Voir de nombreuses observations dans les thèses de DELAMARE, MIORCEC, JOUFFRAY). ACHARD conclut que les anomalies de la glycosurie phloridzique ne peut qu'indiquer l'existence d'un trouble de la fonction rénale, sans nous renseigner sur la nature exacte de ce trouble. M. J. TEISSIER pense que cette épreuve sert à juger la fonction chimique de la cellule rénale.

ARTICLE II

LA FONCTION RÉNALE D'APRÈS L'ANALYSE PHYSIQUE ET CHIMIQUE

La recherche des poisons urinaires n'est qu'un des modes d'exploration de la fonction rénale — le plus suggestif, il est

vrai, car il se rapporte directement à l'étude des intoxications urinaires.

Mais depuis longtemps l'analyse physique et chimique ont cherché à doser la nature et la quantité des substances éliminées, à juger par là de l'état du rein et de l'organisme et les résultats qu'elles fournissent nous intéressent pour la physiologie pathologique du rein et la pathogénie des auto-intoxications qui en résultent.

L'*analyse physique* a étudié d'abord la densité et la quantité du liquide urinaire ; depuis les découvertes de RAOULT, de VANT HOFF et de KORANYI, la recherche du point de congélation (cryoscopie) a fourni d'importantes données sur le nombre et la nature des molécules éliminées. Nous ne retiendrons, comme ayant un intérêt de premier ordre en pathologie générale que ce qui concerne le volume de la sécrétion urinaire (*anurie* et *polyurie*, voir article III) et l'étude des molécules d'après les *méthodes cryoscopiques*.

L'*analyse chimique* a étudié les substances normales et anormales de l'urine.

L'élimination des substances normales pourrait être abordée ici ; mais, outre que leur nombre nécessiterait un volume, l'étude des principales a été faite avec plus de fruit au chapitre : *Troubles de la nutrition et des échanges*. Leur élimination ne dépend pas seulement en effet du rein, mais de l'organisme et des tissus. L'excrétion de l'urée ou du chlorure de sodium, ou des phosphates est viciée non seulement par les altérations rénales, mais surtout et à chaque instant par les modifications de la nutrition générale. Il est plus logique et plus instructif de ne pas scinder l'étude de l'assimilation, la désassimilation et l'excrétion de ces substances, et nous avons étudié les questions telles que : *azoturie*, *phosphaturie*, *chlorurie*, à propos de l'albumine et de l'urée, des phosphates et du chlorure de sodium. La discussion des théories des *œdèmes dans les maladies rénales* également se place à côté de celle des chlorures interstitiels. Quant aux substances anormales dont les principales sont : *albumine*, *sucre*, *sang*, et *matières colorantes*, nous n'aborderons ici que l'*albuminurie* dans son mécanisme pathogénique, car la *glycu-*

surie, l'*élimination des matières colorantes* de *la bile*, *l'urobilinurie*, etc., seront étudiées avec les questions plus générales du glycogène et du diabète, et de l'insuffisance hépatique, des ictères.

Reste l'étude de l'*élimination provoquée* des substances artificiellement introduites dans l'organisme, fort importantes pour juger de la dépuration rénale.

En somme, nous étudierons dans cet article : la *cryoscopie urinaire*, c'est-à-dire l'étude de l'*élimination moléculaire du rein ;* et les *troubles de l'élimination des substances artificiellement introduites.*

§ 1. — Troubles de l'élimination rénale des chlorures et des molécules élaborées

Tout ce qui concerne l'élimination du chlorure de sodium seul, sa rétention, son rôle dans la pathogénie des œdèmes a été exposé à l'article « chlorure de sodium » pour ne pas dissocier dans cette étude si intéressante ce qui revient au rein, au cœur, aux tissus, etc. Mais l'étude de l'élimination des molécules de chlorure de sodium a été poursuivie par la méthode cryoscopique pour la comparer à l'élimination des *molécules élaborées*, et en tirer des conclusions *en ce qui concerne le fonctionnement rénal*; nous allons résumer ici les principales données acquises sur ce point.

Le rein élimine deux sortes de molécules : 1° les *molécules de chlorure de sodium* qui ne font que traverser l'organisme sans modification ou du moins dont la présence dans l'urine paraît indépendante des processus de transformation chimique intra-organique ; 2° les *molécules de substances élaborées*, c'est-à-dire comprenant les principes non chlorés qui proviennent de corps ayant subi dans l'organisme des modifications, une *élaboration* plus ou moins complète.

Le nombre des molécules élaborées éliminées par le rein en un temps donné et pour un volume d'urines est extrêmement important puisqu'il peut témoigner soit de l'activité des échanges intra-organiques, soit du fonctionnement du rein.

Si l'on pouvait établir quel est le nombre de *molécules élaborées* qu'un sujet normal doit excréter (par un rein sain) par rapport à son poids d'albumine fixe (Bouchard) et dans un temps donné, on pourrait juger par comparaison des troubles de la nutrition et des échanges chez un sujet malade (et dont le rein serait sain) ; c'est ce qu'a recherché M. Bouchard dans les maladies de la nutrition. D'autre part, en supposant des échanges intra-organiques normaux, la quantité de molécules élaborées, éliminées par le rein pourrait établir le plus ou moins bon fonctionnement de celui-ci.

La détermination du nombre des molécules élaborées est facile par la cryoscopie. Mais dans les maladies du rein, du cœur, etc., les échanges organiques sont troublés en même temps que les fonctions rénales ; il est donc très délicat de tirer des conclusions pratiques de l'augmentation ou de la diminution du nombre absolu des *molécules élaborées* éliminées par le rein et qui peuvent tenir aussi bien à un trouble des échanges intra-organiques qu'à un trouble de sécrétion rénale.

Étant donnés ces principes généraux et les difficultés du problème on comprendra mieux les bases et les résultats des méthodes cryoscopiques. Nous exposerons surtout celle de Claude et Balthazard qui ont étudié l'*élimination des molécules élaborées comparée à celle des molécules de NaCl* au cours des maladies ou des troubles fonctionnels du rein.

A) — Méthode de Claude et de Balthazard

Nous avons vu qu'on ne pouvait se contenter pour apprécier la fonction rénale ni du nombre absolu des molécules totales éliminées, ni du nombre des molécules élaborées ; tous ces chiffres variant avec les échanges autant qu'avec la sécrétion rénale.

1° Principe de la méthode. — Mais la méthode de Claude et Balthazard est basée sur le *rapport* entre le nombre des molécules élaborées et celui des molécules chlorées. L'importance de ce rapport est basé sur la *théorie de Koranyi* sur la sécrétion

rénale, laquelle peut se résumer ainsi : *Par le glomérule filtre une solution pure ou presque pure de NaCl dans l'eau ; au niveau des canalicules se passe un processus d'échanges entre cette solution chlorée et le sérum sanguin ; une partie du NaCl retourne au sang et le liquide des canalicules s'enrichit en matières extractives du sang, de telle sorte que pour une molécule de chlorure passant dans le sang, une molécule des substances élaborées passe dans l'urine.*

On conçoit que c'est cet échange entre molécules chlorées et élaborées qui mesure l'activité fonctionnelle du rein ; plus il y aura dans l'urine de molécules chlorées par rapport aux molécules totales, moins la fonction rénale aura été parfaite et réciproquement.

Si donc nous déterminons pour 1 centimètre cube d'urine le nombre des molécules totales (Δ) et celui des molécules élaborées (δ) et si nous multiplions chaque valeur par le volume total des urines des vingt-quatre heures (V) et le divisons par le poids du corps du malade (P) nous avons les valeurs :

$\frac{\Delta V}{P}$ représentant, pour 1 kilogramme de poids du corps, la *diurèse moléculaire totale*, c'est-à-dire le *travail glomérulaire ;* $\frac{\delta V}{P}$ représentant, pour 1 kilogramme de poids du corps, la *diurèse des molécules élaborées*, c'est-à-dire le *travail des épithéliums ;* dès lors le *rapport* $\frac{\frac{\Delta V}{P}}{\frac{\delta V}{P}}$ c'est-à-dire $\frac{\Delta}{\delta}$ nous représentera le travail utile du rein.

Il faudra pour appliquer le principe de la méthode : 1° déterminer les valeurs Δ, δ et $\frac{\Delta}{\delta}$ pour une urine donnée, c'est ce que fera la cryoscopie ; 2° établir ces valeurs pour les cas normaux et comparer à ces valeurs normales les valeurs anormales des différents types pathologiques ; c'est ce qu'ont fait les auteurs dans les applications cliniques de leur méthode.

2° Détermination des valeurs moléculaires par la cryoscopie. — Nous n'avons pas à exposer ici tous les principes de la cryoscopie, c'est-à-dire « l'étude des corps dissous fondée sur l'observation du point de congélation de leurs dissolutions » (Raoult). Elle est basée sur les *lois de Raoult*. Celles-ci peuvent

se résumer ainsi : *L'abaissement du point de congélation d'un liquide est proportionnel au nombre des molécules dissoutes quelles que soient ces molécules.* Il suffit donc de rechercher le point de congélation d'une urine (point cryoscopique, Δ) pour déterminer le nombre des molécules dissoutes. On convient que Δ exprime en centièmes de degré représente le nombre de molécules solides dissoutes dans un centimètre cube d'urines ; on a facilement ainsi la valeur $\frac{\Delta V}{P}$ (V représentant le volume des urines de vingt-quatre heures et P le poids du corps) qui indique *la diurese moléculaire totale.*

Pour calculer δ (nombre des molécules élaborées) on retranche du chiffre des molécules totales celui des molécules de chlorure de sodium de l'urine. Pour cela on dose le poids de NaCl p. 100 contenu dans l'urine et comme on sait d'autre part que pour ce poids p de NaCl l'abaissement du point de congélation est de $p \times 60$, on retranche du chiffre des molécules totales Δ le chiffre des molécules chlorées ($p \times 60$), et $\Delta - (p \times 60) = \delta$ c'est-à-dire le chiffre des molécules élaborées dans 1 centimètre cube d'urine. Rapportant δ au volume des urines et au poids du corps, on a ainsi :

$\frac{\delta V}{P}$ représentant, pour vingt-quatre heures et pour 1 kilogramme du poids du corps, la *diurèse moléculaire élaboree* et on obtient facilement le rapport :

$\frac{\text{Diurèse moléculaire totale}}{\text{Diurèse moléculaire élaborée}}$, c'est-à-dire $\frac{\frac{\Delta V}{P}}{\frac{\delta V}{P}} = \frac{\Delta}{\delta}$, c'est-à-dire la *mesure du taux des échanges moléculaires.*

3° Détermination de la diurèse totale et élaborée dans les divers états morbides. — Il fallait d'abord établir les chiffres normaux chez les sujets sains.

A. Chiffres normaux de la diurèse moléculaire. — A l'état normal les auteurs ont trouvé : que $\frac{\Delta V}{P}$ varie entre 3 000 et 4 000 ; $\frac{\delta V}{P}$ entre 1 800 et 2 500 ; et enfin que $\frac{\Delta}{\delta}$ varie dans le même

sens que $\frac{\Delta V}{P}$ et que l'on peut fixer pour chaque valeur de $\frac{\Delta V}{P}$ une valeur normale de $\frac{\Delta}{\delta}$. Les auteurs ont établi des tableaux auxquels on doit se reporter pour trouver la valeur normale de $\frac{\Delta}{\delta}$ pour une valeur donnée de $\frac{\Delta V}{P}$.

En somme le chiffre de la diurèse moléculaire totale $\frac{\Delta V}{P}$ représente l'activité glomérulaire et varie dans le même sens que l'activité de la circulation rénale ; celui de la diurèse moléculaire élaborée $\frac{\delta V}{P}$ renseigne sur les échanges au niveau des tubuli et varie en raison directe de l'activité épithéliale et en sens inverse de l'activité circulatoire rénale. Le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ renseigne sur le taux des échanges inter-moléculaires dans les tubuli, diminue avec l'activité épithéliale et augmente avec l'activité circulatoire. Ce sera donc en définitive l'élévation du rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ qui témoignera de l'*insuffisance rénale*.

Chanoz et Lesieur ont trouvé que les variations du régime et surtout du sel ingéré peuvent donner des valeurs normales un peu différentes de celles des auteurs, et qu'il faudrait en pratique tenir compte de ces variations. Claude et Balthazard pensent qu'il faut des conditions tout à fait anormales de régime pour donner chez un sujet sain la formule de l'insuffisance rénale. Il sera préférable de mettre le sujet à un régime normal et peu chloruré pour faire les épreuves de cryoscopie.

B. Insuffisance rénale. — Elle est indiquée par une élévation de $\frac{\Delta}{\delta}$ pour une valeur donnée de $\frac{\Delta V}{P}$. Cette insuffisance est absolue lorsqu'il y a en même temps diminution de $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ elle est relative lorsque $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$; sont par eux-mêmes élevés. Entre les deux types extrêmes se trouvent des intermédiaires. « L'insuffisance rénale relative est l'expression d'un mauvais état de la fonction rénale qui peut être passager. Si le type d'insuffisance est permanent, il doit faire songer à l'existence d'une lésion rénale qui doit être latente et qu'aucun signe clinique ne révèle pendant un certain temps. Enfin, il faut bien savoir que la cryoscopie indiquant l'activité fonctionnelle, peut, à certains moments, ne révéler aucune insuffisance rénale,

chez des sujets qui, à l'époque où on les examine, ont, grâce au bon fonctionnement des parties restées saines, une dépuration urinaire parfaite, bien que porteurs de lésions du rein. » (CLAUDE et BALTHAZAR). En somme, la méthode renseigne sur la *fonction du rein* et non sur ses lésions. Nous allons le voir encore mieux avec les formules des cardiaques.

C. CRYOSCOPIE DANS LES MALADIES DU CŒUR. — Dans l'*hypersthénie cardiaque* (avec ou sans hypertension artérielle) $\frac{\Delta V}{P}$ augmente et peut atteindre 6000, témoignant de l'activité circulatoire et glomérulaire. En raison de la vitesse du courant, les échanges sont moins actifs au niveau des tubuli, $\frac{\delta V}{P}$ diminue et par conséquent $\frac{\Delta}{\delta}$ augmente.

Dans l'*hyposthénie cardiaque*, dans l'asystolie, la vitesse du courant diminue, ce qui donne une diminution de l'activité glomérulaire $\frac{\Delta V}{P}$, et une augmentation des échanges au niveau des tubuli $\frac{\delta V}{P}$ (si les épithéliums sont sains); par conséquent, au contraire du cas précédent $\frac{\Delta}{\delta}$ diminue.

« Ainsi, une faible valeur de $\frac{\Delta V}{P}$, accompagnée d'une très faible valeur de $\frac{\Delta}{\delta}$, traduisant l'intégrité du rein, permet d'affirmer l'insuffisance myocardique » (CLAUDE et BALTHAZARD).

D. PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DU REIN D'APRÈS LA CRYOSCOPIE. — D'après CLAUDE et BALTHAZARD les indications fournies par la cryoscopie ne permettent pas de diviser au point de vue fonctionnel les néphrites en deux catégories : parenchymateuses où la fonction n'est pas diminuée et même exagérée, et scléreuses dans lesquelles il y a toujours perméabilité rénale. Toutes les variétés de néphrites peuvent s'accompagner d'insuffisance ou être compensées. Les principales formes, en apparence bien distinctes, sont reliées par des types de transition. Les auteurs trouvent dans leurs recherches un argument en faveur de la conception uniciste du mal de Bright.

Ils constatent dans les néphrites des périodes de perméabilité normale succédant à des phases d'insuffisance plus ou moins

longues plus ou moins accentuées suivant les cas ; quelquefois l'imperméabilité a paru continue, mais rarement ; ce n'est guère que dans certaines néphrites aiguës, graves et rapidement mortelles, ou à la période terminale des néphrites subaiguës ou chroniques, qu'on trouve réalisée cette insuffisance complète et continue.

Cette méthode renseignant sur l'insuffisance rénale permet d'étudier l'*urémie d'après la cryoscopie* et les rapports de l'insuffisance avec l'urémie. L'opinion des auteurs peut se résumer ainsi : il n'y a pas forcément urémie lorsqu'il y a insuffisance rénale, mais *il y a toujours insuffisance rénale lorsqu'il y a urémie*. Nous retrouverons ces données pour la discussion générale de l'urémie et de l'insuffisance rénale (p. 750).

E. Importance de la méthode. — La méthode de Claude et Balthazard est en somme un moyen d'étude de la fonction rénale. Fort intéressante au point de vue de la physiologie pathologique, elle est évidemment d'une application délicate à la clinique, soit à cause de la technique qui demande beaucoup de précision, soit à cause de l'interprétation, surtout dans les cas mixtes où les formules ne présentent pas la netteté des cas de démonstration.

Au point de vue pratique, comme dit Castaigne, s'il y a lieu de ne pas tenir compte des résultats discutables, en revanche les formules d'insuffisance cardiaque pure ou d'insuffisance rénale complète paraissent bien établies, et permettent, quand elles sont très nettes d'être prises en considération. D'ailleurs, pour les auteurs eux-mêmes, les formules cryoscopiques ne doivent s'interpréter qu'en s'appuyant, comme toutes les méthodes possibles, sur un examen soigneux du malade.

Enfin on ne doit pas y chercher seulement un élément de diagnostic, mais une méthode d'investigation physiologique d'une portée très générale puisqu'elle est la seule à nous renseigner sur l'*élimination moléculaire*.

B) — Autres méthodes cryoscopiques

Les autres méthodes d'exploration rénale basées sur la cryoscopie sont celles de Koranyi, de Léon Bernard, Claude et Matté, et J. Teissier.

1° **Méthode de Koranyi.** — L'auteur détermine la concentration moléculaire de l'urine par le point de congélation Δ et compare au nombre de grammes de chlorure de sodium de la même urine.

Ce rapport $\frac{\Delta}{NaCl}$ est normalement inférieur à 1,7, son élévation au-dessus de ce chiffre indique, *quand le rein est intact*, un ralentisment de la circulation rénale. La méthode ne renseignerait donc que sur la *stase rénale*.

2° **Méthode de Kümmel.** — Koranyi ayant montré que le point de congélation du sang est normalement de 0°,56, Kümmel pense qu'il y a insuffisance urinaire dès que le Δ du sang est inférieur à 0°,60. Claude et Balthazard contestent ces conclusions.

3° **Méthode de Léon Bernard.** — Koranyi a fait remarquer que le rapport du Δ de l'urine au Δ du sérum s'abaisse souvent. L. Bernard a recherché les chiffres normaux de ces deux Δ ; leur rapport normal serait compris entre 2,5 et 3,5. En tenant compte du volume des urines et en multipliant ce rapport par la quantité d'urines divisée en centimètres cubes on obtient dans les cas normaux des chiffres entre 3 000 et 5 000.

Le point faible de la méthode (outre qu'en pratique elle nécessite une saignée) est que l'accumulation des molécules étrangères dans le sang est passagère (Achard) et que celui-ci tend rapidement à revenir à une composition et surtout une concentration fixe. Les variations du Δ du sérum seront donc toujours très faibles alors que celles du Δ de l'urine varient dans des proportions très étendues. Les variations du rapport sont donc très mobiles et difficiles à interpréter (Léon Bernard).

4° **Méthodes de Claude et Mauté, et de M. J. Teissier.** — Claude et Mauté ont étudié l'influence de ce qu'ils appellent la *[illegible] alimentaire ;* ils font ingérer à leurs malades un excès [illegible] de chlorure de sodium pendant trois jours et observent les effets sur l'élimination mesurée par la cryoscopie. Ils ont trouvé un certain nombre de types d'élimination rapportés aux

cas cliniques et dont l'étude est précieuse pour le *pronostic*. Mais l'ingestion d'un excès de sel peut être nuisible au malade.

M. J. Teissier a proposé de se contenter de l'étude des éliminations urinaires sous l'influence de la quantité de sel que le malade supporte dans son régime ordinaire (*chlorurie alimentaire spontanée*) ; de plus M. Teissier rapproche des formules d'élimination fournies par la cryoscopie, la notion de *pression artérielle*, et arrive ainsi à des formules comparées renseignant très exactement sur le pronostic de la néphrite (Voir page 624).

§ 2. — Troubles de l'élimination rénale des substances artificiellement introduites

On sait depuis Hahn (1820) que l'odeur de violette que prend habituellement l'urine après l'absorption de térébenthine peut faire défaut chez le goutteux. Rayer nota (1837) que chez les brightiques l'ingestion d'asperges peut ne pas donner aux urines l'odeur caractéristique habituelle. Cela tient à des troubles de la fonction rénale qui ne permet pas le passage de ces substances odorantes.

A) — Rétention des médicaments chez les brightiques

Todd signale en 1857 l'intolérance des brightiques pour la poudre de Dower ; Charcot et Cornil, en 1864, pour l'opium. Roberts, (1865) pour le mercure. Depuis, Duckworth étudia méthodiquement l'élimination de l'iode, des carbonates alcalins, des sels de potasse et de soude, et montra que toutes ces substances subissent un retard d'élimination chez les brightiques. Chauvet (1877) nota les mêmes faits pour la quinine, le bromure de potassium, le mercure et l'acide salicylique, vit que la quantité de substances éliminées était diminuée et que nombre de médicaments sont dangereux pour les rénaux.

Dans sa thèse, (1884) Mlle Chopin nota que l'acide salicylique s'élimine plus tard, plus longtemps et dans une proportion 10 à

30 fois p. 100 plus faible que normalement. L'élimination de l'iode a été très étudiée, notamment par LAFAY qui résume sur ce point les travaux de ses devanciers et arrive à des conclusions analogues.

De tous ces faits il ressortait déjà plusieurs conclusions 1° dans le mal de Bright, le rein retient les substances toxiques exogènes, ce qui permet une intoxication plus facile ; c'est là un argument de plus en faveur de la théorie toxique de l'urémie, car il en est de même pour les toxiques endogènes ; 2° il y a danger à administrer aux brightiques certains médicaments ou à certaines doses.

L'idée devait venir (déjà émise par BEAUVAIS en 1858) de se servir de ces perversions de la fonction rénale pour étudier celle-ci et ses variations pathologiques.

B) — MÉTHODE DE L'ÉLIMINATION PROVOQUÉE

Nous ne reparlerons pas ici de l'*épreuve de la phloridzine* qui a pour objectif d'étudier la fonction glandulaire du rein (voir p. 691) La méthode de l'élimination de substances artificiellement introduite, consiste à faire absorber par l'organisme une substance étrangère à celui-ci et qui doit se retrouver et même se doser facilement dans les urines. A l'encontre des substances normales de l'urine dont la proportion est essentiellement variable dans l'organisme, dans le sérum et l'urine, et ne dépend pas seulement de la fonction rénale, les substances étrangères sont introduites en quantité connue et l'on peut rechercher en quelles proportions ces subtances passent dans l'urine.

1° Méthode du bleu de méthylène. — ACHARD et CASTAIGNE, qui ont imaginé cette méthode, injectent le bleu sous la peau (1 centimètre cube d'une solution à 1/20) puis recueillent l'urine d'heure en heure. Comme une partie du bleu passe dans l'urine sous forme de chromogène incolore, on transforme celui-ci en bleu en faisant bouillir un peu de l'urine à examiner en présence d'acide lactique.

A l'état normal le bleu doit s'éliminer dès la première demi

heure, en totalité en trente-cinq à soixante heures, et dans les premières vingt-quatre heures il doit s'éliminer la moitié de la dose injectée.

A l'état pathologique, l'élimination subit des modifications : son début peut être retardé ; la durée d'élimination peut être abrégée et témoigne d'une perméabilité exagérée si la quantité des vingt-quatre heures est supérieure à la normale ; au contraire cette diminution de la durée d'élimination témoigne d'une diminution de perméabilité si la quantité totale est diminuée. De même, si l'élimination est prolongée, il y a imperméabilité relative. Le rythme de l'élimination est aussi très intéressant ; continu et régulier d'ordinaire à l'état normal et dans les néphrites, il devient polycyclique ou intermittent dans certains cas qui paraissent relever d'un trouble des fonctions hépatiques (CHAUFFARD).

2° **Autres méthodes**. — MM. BARD, BONNET et NOÉ, ont employé l'*iodure de potassium*. D'après M. BARD qui a étudié comparativement le bleu et l'iodure, les résultats seraient nettement différents suivant les espèces de néphrites. La perméabilité serait diminuée pour les deux substances dans la néphrite interstitielle, diminuée seulement pour le bleu dans les néphrites parenchymateuses avec atrophie, exagérée pour le bleu dans les néphrites épithéliales.

M. LÉPINE et son élève DREYFUS ont proposé la rosaniline trisulfonate de soude qui a l'avantage de s'éliminer en nature sans se transformer comme le bleu en chromogène incolore. MM. ACHARD et CLERC ont employé la fuchsine acide.

3° **Résultats fournis par les méthodes**. — De très nombreux auteurs ont étudié la perméabilité au bleu, surtout dans les néphrites.

Dans les *néphrites interstitielles* on constate : imperméabilité à peu près constante, retard d'apparition dans les urines, diminution de la quantité éliminée et prolongation de la durée d'élimination.

Dans les *néphrites aiguës ou subaiguës* et *chroniques diffuses*, la

perméabilité est conservée au moins pour un temps, et même exagérée (BARD, BERNARD) ; « le filtre est percé » (BARD) alors qu'il est bouché dans la néphrite interstitielle.

La perméabilité est conservée dans le *rein amyloïde*. Dans certains cas d'*albuminurie intermittente* (GILLET) ou orthostatique (ACHARD et LŒPER) le bleu passe bien, mais la durée d'élimination est un peu prolongée.

La perméabilité paraît normale dans un grand nombre de cas d'*éclampsie puerpuerale*, aussi bien que chez les nouvelles accouchées ; alors qu'elle est viciée chez les femmes enceintes brightiques et sans éclampsie (POTOCKI) ; il semblerait que le rein élimine bien le bleu dans l'éclampsie et que le mal de Bright avec imperméabilité au bleu ne soit pas forcément une cause d'éclampsie. On sait en effet que pour beaucoup d'auteurs, les lésions rénales ne sont pas essentielles chez les éclamptiques.

Les *altérations chirurgicales du rein* ont été bien étudiées, dans leur perméabilité, par GUYON, ALBARRAN et BERNARD ; le cathétérisme des uretères permet dans ces cas d'étudier la perméabilité dissocié du rein sain et du rein malade (hydronéphrose, rein calculeux, cancéreux...)

Chez les *asystoliques*, même avec albuminurie, mais sans lésions rénales, l'élimination du bleu est assez bonne, mais la quantité éliminée est abaissée à cause de l'oligurie.

Dans les maladies infectieuses l'élimination est des plus variables notamment dans la fièvre typhoïde (REYNAUD et OLMER) et dépendrait pour ACHARD de l'état des reins. Il en est de même dans les *maladies cutanées* (JEAN LÉPINE, BERNARD). Dans le *diabète* l'élimination est normale, sauf le cas de néphrite coexistante (ACHARD et WEILL). Dans les affections nerveuses les résultats obtenus ont été très variables.

Dans les *maladies du foie* l'élimination est souvent troublée et se fait d'après un type spécial (voir page 657).

4° Applications et critique de la méthode. — Assez facile à employer, la méthode d'élimination provoquée des substances étrangères et du bleu, serait l'idéal *si de l'élimination d'une substance on pouvait conclure à l'élimination des autres*, et si on

pouvait conclure à la perméabilité ou l'imperméabilité du rein pour l'urée, les matières extractives, et surtout les substances toxiques (souvent de nature indéterminée), du fait que le rein est perméable ou non au bleu ou à telle autre substance. Or M. Lépine a bien montré qu'il n'en est rien, au moins en théorie et que *chaque substance a un coefficient spécial d'élimination rénale*. Les chlorures, l'urée, les substances extractives, le bleu, etc. passent ou ne passent pas dans le rein chacune selon un mode différent et pour des causes très diverses et variables pour chacune.

Cependant si cette objection, la plus sérieuse à la méthode, est physiologiquement indiscutable, en pratique, les faits ont montré (Achard et Castaigne, Bernard, Claude) qu'il y a très souvent parallélisme entre l'épreuve du bleu et les autres moyens d'exploration : cryoscopie, analyses, méthode de L. Bernard, etc...

Brault et Pedenko reconnaissent que c'est surtout pour révéler la *néphrite interstitielle dans ses formes latentes*, alors que le rein paraît bien fonctionner, que l'élimination prolongée du bleu prend toute sa valeur. Pour Achard et Castaigne, Pedenko (76 observations) la méthode permet d'apprécier la *perméabilité rénale au cours des différents états morbides*. C'est peut-être aller un peu loin ; on ne peut pas conclure de la perméabilité au bleu à la perméabilité en général, sauf dans les types morbides rigoureusement étudiés et où la formule d'élimination est nette et fixe comme dans la néphrite interstitielle.

D'ailleurs une méthode ne s'emploie jamais seule, et c'est surtout appuyée par la clinique qu'elle pourra fournir des renseignements intéressants dans les cas diagnostiqués et guider parfois le clinicien dans les cas douteux.

D'autres objections ont été faite au procédé du bleu. M. Bard montre que la transformation du bleu en chromogène dans l'organisme est mal connue et peut fausser les résultats. Il suffirait dès lors d'employer la rosaniline (Lépine, Dreyfus) ou l'iodure. MM. Brault, Chauffard, dans le même sens, font remarquer que l'organisme, et certains organes tels que le foie ont certainement un rôle dans la destruction, la transformation, la réten-

tion du bleu. D'ailleurs il est bien établi que le bleu s'élimine en partie par la bile (à l'état de chromogène) et que le foie plus encore que les tissus possède le pouvoir de réduction du bleu en chromogène. Mais sauf ce qui s'élimine par la bile, le chromogène formé dans les tissus passe dans le sang et ensuite dans l'urine parallèlement au bleu resté à l'état primitif ; il passe même le premier et plus vite dans l'urine que le bleu (Raynaud et Olmer).

Des circonstances accessoires peuvent aussi faire varier l'élimination du bleu. MM. Linossier et Lemoine ont remarqué que l'*orthostatisme* diminuait celle-ci, et qu'un sujet couché éliminait une quantité de bleu bien plus forte (jusqu'à 5 fois plus) qu'un sujet levé.

ARTICLE III

ANURIE ET POLYURIE

L'étude de l'anurie et de la polyurie présente, à part son importance clinique, un haut intérêt pour la physiologie pathologique générale du rein. Comment et pourquoi dans ces cas le volume de la sécrétion rénale est-il réduit à rien ou porté au maximum ? quelles en sont les conséquences pratiques pour le pronostic et l'interprétation générale de l'urémie, voilà les points de vue capitaux de cette question.

§ 1. — Anurie

Le mot anurie veut dire « absence d'urine » ; en clinique il signifie « absence d'urines dans la vessie », que l'urine ne soit pas du tout sécrétée par les reins ou qu'elle soit retenue au niveau des uretères par un calcul. Au point de vue de la pathologie générale, on entend par anurie l' « absence totale, ou presque totale de la *sécrétion* urinaire » quelle que soit la cause : arrêt direct de la sécrétion ou arrêt secondaire à une obstruction uretérale.

A) — Pathogenie du syndrome suivant les formes

On distingue depuis Roberts, les anuries par obstruction et

celles par arrêt de la sécrétion. L'anurie calculeuse participe des deux processus.

1° Anuries par obstruction uretérale. — Le type de ces anuries est celle qu'on réalise chez l'animal par ligature des deux uretères ; la mort survient en trois jours environ. Chez l'homme, l'obstruction uretérale survient par coudure de l'uretère (rein flottant) ou par compression (tumeurs, cancers de l'utérus, de la vessie, de la prostate). Il y a généralement hydronéphrose et destruction plus ou moins complète du parenchyme rénal. Tous ces phénomènes s'établissent d'ordinaire plus ou moins lentement, et il est rare d'observer l'équivalent de la ligature des deux uretères chez le chien. L'anurie n'est ordinairement pas complète dès le début. Ce ne sont pas de bons cas d'étude pour la pathogénie de l'urémie spéciale à l'anurie.

L'orsqu'un seul des uretères est bouché et que l'anurie devient complète, il faut invoquer la destruction préalable de l'autre rein ou le réflexe inhibitoire de l'anurie calculeuse ; de même pour l'anurie traumatique de Verneuil.

2° Anurie calculeuse. — Abstraction faite de l'anurie passagère de la colique néphrétique, ce type est constitué par l'anurie persistante qu'on rencontre chez les calculeux. Le problème général nous intéressant est constitué par les deux faits suivants : 1° il n'y a généralement qu'un des deux uretères oblitéré par le calcul ; Albarran cite des cas « sans pierre ni sable dans le bassinet ou l'uretère » ; 2° l'abolition de la sécrétion rénale est pourtant totale et complète pour les deux reins.

L'explication du réflexe inhibitoire donnée par Guyon eut un grand succès : l'irritation des voies urinaires par le calcul amenerait l'inhibition de la sécrétion du même côté, et du côté opposé. Cette explication est certainement valable pour les anuries transitoires de la colique néphrétique. De plus, au cours de certaines opérations rénales pour anurie où une erreur de localisation fit inciser le rein non calculeux, cette simple incision du parenchyme rétablit la sécrétion rénale (Albarran). Dans tous

ces cas où le rein opposé est capable de fonctionner, comme l'évolution ultérieure le prouve, il semble bien qu'une action nerveuse inhibitrice soit le phénomène principal.

Actuellement, depuis les travaux de LEGUEU, DONNADIEU en incrimine surtout des lésions rénales (néphrite chronique diffuse) des deux côtés ; celles du côté opposé au calcul seraient toujours très accentuées. Dans la thèse de LEGUEU le rein opposé ne fut considéré comme sain qu'une fois sur 30 ; dans les autres cas il s'agissait de lésions profondes d'origine calculeuse (14 cas), oblitération double des uretères (6 cas), lésions scléreuses atrophiques (6 cas) et absence congénitale d'un rein (3 cas). En somme si la sécrétion s'arrête, c'est que, non seulement le rein calculeux, mais le rein opposé est malade et peut être considéré comme déjà fonctionnellement supprimé. Dès lors l'obstruction calculeuse du rein le moins malade qui suffisait à la sécrétion arrête brusquement ce qui subsistait de celle-ci.

Mais cette pathogénie ne doit pas s'appliquer à tous les cas. L'anurie absolue, sans sécrétion d'une seule goutte d'urine, ne se voit guère dans les néphrites médicales même avec atrophie extrême du rein ; l'anurie dans ces derniers cas est relative. Le tarissement brusque et complet de toute sécrétion rénale (même au dessus de l'obstacle) du rein calculeux laisse penser que le réflexe inhibitoire de GUYON entre certainement en jeu, mais peut-être plus facilement sur des reins très malades comme ceux de ces anuriques.

Enfin la prédisposition nerveuse du sujet est peut-être un facteur trop peu recherché. LEGUEU rapporte un cas où une instillation uréthrale de nitrate d'argent amena chez un malade une anurie de *six jours*. Chez de tels malades et peut-être chez certains anuriques calculeux la pathogénie se rapproche-t-elle de celle de l'anurie hystérique.

Les deux meilleurs arguments invoqués par ALBARRAN en faveur de la théorie de GUYON sont irréfutables : 1° il y a des cas où le rein opposé est sain, ou du moins capable de fonctionner ; il rappelle les faits (rares) où l'autopsie le démontre et ceux où une simple incision de ce rein opposé rétablit sa sécrétion ; 2° dans l'obstruction calculeuse avec anurie, les phé-

nomènes sont tout différents de ceux qui se passent dans la même obstruction suivie d'hydronéphrose; lorsqu'il y a anurie il y a cessation brusque et totale de la sécrétion, l'uretère ni le bassinet ne sont distendus par l'urine ; il y a donc là autre chose que ce qui se passe dans l'hydronéphrose aiguë par obstruction et où l'urine continue pendant un temps à être sécrétée ; et cette autre chose est l'inhibition sécrétoire.

Mais cette discussion théorique ne doit pas influer sur la conduite pratique au point de vue chirurgical : il faut se rappeler que très souvent le rein opposé est réellement ou fonctionnellement supprimé et que dans les cas où le réflexe peut être en cause le traitement chirurgical peut seul lever l'obstacle d'un côté et faire cesser le réflexe de l'autre rein. On n'emploiera donc les moyens médicaux qu'au début et on ne s'y attardera pas.

3 Anuries par arrêt de la sécrétion. — Ce sont les plus intéressantes, et la précédente rentre en somme dans cette catégorie. Les causes en sont multiples.

Dans les *néphrites aiguës* (scarlatine, intoxication par le sublimé...), l'anurie d'emblée est causée par une dégénérescence massive des cellules des tubes contournés, par une obstruction des tubuli par la desquamation de celles-ci ; souvent en plus par glomérulite proliférante et œdème du tissu interstitiel entourant et comprimant les tubes.

Dans les *néphrites chroniques*, l'anurie est terminale et relative ; elle est rarement absolue. Le plus souvent, comme fait remarquer Castaigne, on trouve à l'examen histologique plus de glomérules et de tubes sains qu'on n'aurait supposé et l'anurie est due à une congestion passive secondaire, ou de l'œdème interstitiel comprimant les tubes, sous l'influence d'une poussée aiguë.

L'obstruction des tubes par les cellules chargées de pigment est en cause dans l'anurie de la *fièvre bilieuse hémoglobinurique*.

Les *anuries de cause circulatoire* sont multiples. Les infarctus obstruant les artères rénales (cas de Juhel-Renoy) sont rares. Le plus souvent l'anurie survient chez les cardiaques en *asystolie*. On sait qu'expérimentalement la compressoin d'une

veine rénale amène l'abolition de la sécrétion de ce rein : stase veineuse et l'œdème interstitiel aboutissent au mêmes résultat dans l'asystolie. Ces causes mécaniques agissent d'ailleurs d'autant plus que le rein cardiaque finit par devenir un rein scléreux précisément sous l'influence de la stase.

Les *anuries nerveuses* procèdent d'un autre mécanisme. On sait depuis WALLER, que l'excitation des nerfs du rein provoque l'oligurie. Le mécanisme général de l'anurie nerveuse est le plus souvent un réflexe inhibitoire bilatéral. Le point de départ du réflexe peut être *rénal* (colique néphrétique, traumatisme, opération, calcul dans certains cas) ; *cutané* ou du moins périphérique ; les brûlures étendues provoquent l'anurie probablement en partie par réflexe cutané.

Les lésions bulbaires ou bulbo-protubérantielles peuvent donner une anurie subite coexistant avec l'ictus (cas de CASTAIGNE).

L'*anurie hystérique* est bien connue depuis CHARCOT ; elle avait été observée dès le XVIIe siècle (MERKLEN) ; sa pathogénie s'explique soit par un traumatisme, soit par une irritation réflexe légère (des voies urinaires par exemple), soit simplement par une idée subconsciente. On sait qu'il y a deux formes d'anurie hystérique, la forme simple et celle avec vomissements incoercibles. Dans ce dernier cas l'anurie n'est pas absolue et y a une sorte de balancement entre l'intensité des vomissements et la quantité d'urine émise. Il est probable que l'anurie n'est que secondaire aux vomissements ; la disparition spontanée des vomissements ou leur guérison par psychothérapie arrête aussi l'anurie.

Enfin il y a des *anuries des causes multiples*, ou s'associent les causes nerveuses, rénales, circulatoires et infectieuses.

Dans la scarlatine par exemple et certaines maladies infectieuses l'anurie provient d'une néphrite suraiguë massive et intense supprimant presque fonctionnellement le rein. M. Hallopeau pense pourtant que parfois une anurie passagère avec albuminurie au retour des urines, peut être causée par un trouble nerveux associé à un léger degré de néphrite. Cela ne doit s'appliquer qu'aux cas passagers et non aux formes anuriques mortelles à bref délai de la scarlatine.

Dans le choléra, l'anurie de la période algide dure autant que celle-ci et ne disparaît qu'à la phase de réaction critique ; ici il faut ajouter aux causes précédentes la coexistence du drainage intestinal qui tarit les autres sécrétions. Dans beaucoup d'affections intestinales (entérites, dysenterie) le mécanisme est analogue. Dans les sténoses pyloriques et sous-pyloriques l'anurie est due parfois à l'abondance des vomissements éliminant l'eau nécessaire à la sécrétion urinaire, mais souvent aussi à des lésions rénales coexistantes et à des réflexes nerveux. Ce dernier mécanisme est réalisé au maximum dans la péritonite aiguë où se combinent toutes les causes (infectieuses, rénales, nerveuses par irritation des plexus intestinaux).

B) — Physiologie pathologique de l'anurie

Les considérations précédentes expliquent comment se produit l'anurie ; mais le point le plus intéressant et le plus pratique est de savoir ce que produit l'anurie dans l'organisme, pourquoi certaines anuries sont rapidement mortelles, d'autres bien tolérées pendant plus d'une semaine ; comment et pourquoi l'anurie conduit à l'urémie d'une façon si variable.

1° **Terminaisons des anuries.** — Le fait le plus curieux est la longue période de tolérance de certaines anuries. L'anurie hystérique peut durer plusieurs jours (jusqu'à dix-sept jours, Holst) sans troubles sérieux de la santé générale. Dans l'anurie calculeuse il est classique d'observer une *période de tolérance* (avec anurie complète) qui dure cinq à six jours et même dix jours (Tennesson) ; si l'anurie n'est pas absolue, l'émission de temps en temps de quelques centaines de grammes d'urines suffit à prolonger cette période jusqu'à vingt cinq jours (Rayer) et trente-sept jours (Weber). Pendant tout ce temps le sujet vaque à ses occupations, parfois même en état d'euphorie parfaite. Puis, après une courte *période intermédiaire* (Donnadieu) de lassidude, d'agitation, d'inappétence, éclate la *période d'intoxication* avec un tableau d'urémie bien spéciale : malade anxieux, plongé dans un demi-sommeil agité, avec *rétrécissement pupillaire* et *tres-*

phénomènes toxiques apparaissent et entraînent la mort chez les hommes et les animaux où l'excrétion rénale est totalement supprimée, rien de plus naturel. Ces faits sont une des bases les plus solides de la doctrine de l'auto-intoxication rénale.

Les résultats obtenus chez l'animal sont constants et faciles à expliquer. PRÉVOST et DUMAS, SÉGALAS et VAUQUELIN ont vu la ligature du pédicule rénal amener des phénomènes toxiques immédiats et la mort en trois jours. La ligature des uretères et la néphrectomie double produisent les mêmes résultats. FELTZ et RITTER ont calculé que ces trois jours correspondent à peu près exactement au temps nécessaire à la sécrétion de la quantité d'urines capable de tuer cet animal si elle lui était injectée en une fois. Les cas de survie plus longue obtenue par CHATIN et GUINARD LAVIS à Lyon (jusqu'à cinq jours) sont exceptionnels. Dans tous les cas les phénomènes toxiques sont immédiats, et la moyenne de survie est courte.

Au contraire, chez l'homme, nous avons dans l'anurie hystérique et calculeuse de très longues périodes de tolérance absolue sans phénomènes morbides. Il est remarquable d'ailleurs que passé ce délai *la mort survient également en trois jours* comme chez l'animal. Or d'après les calculs de BOUCHARD un homme secrète en cinquante-deux heures la quantité d'urines suffisante pour amener sa mort par intoxication. Il est donc fort curieux de voir une tolérance de huit à dix jours (anurie calculeuse), puis une intoxication aiguë dont la durée ne dépasse pas de beaucoup les cinquante-deux heures théoriquement fixées et correspondant à la survie des animaux privés de reins.

D'ailleurs, une variabilité, même assez grande, dans la durée de la période toxique qui mène à la mort, n'aurait rien de surprenant et s'expliquerait facilement par les variations de résistance individuelle et de fonctionnement des organes de suppléance (foie, intestin, peau). Les chiens qui résistent le mieux à la néphrectomie sont ceux qui reçoivent des injections d'eau salée et font d'abondantes évacuations intestinales (LAVIS).

Enfin, chez l'homme, nous avons des anuries suivies de mort rapide : anurie scarlatineuse, anurie des brightiques ; celles-ci s'expliquent fort bien. L'anurie brightique est une évolution

ultime des néphrites ; l'organisme étant déjà épuisé et surchargé de toxiques, la suppression brusque de ce qui restait de sécrétion fait déborder la coupe des poisons. Dans l'anurie scarlatineuse, non seulement le rein est lésé d'une façon massive, mais encore le foie et tous les organes sont touchés par une infection suraiguë ; on peut dire que l'anurie est autant l'effet que la cause d'un processus d'ailleurs mortel.

Tout s'explique donc très bien sauf la *période de tolérance de certaines anuries*. On a invoqué diverses hypothèses : diminution de formation des produits toxiques, résistance d'un organisme intact et suppléances fonctionnelles, enfin sécrétion interne ou fonction chimique du rein.

La diminution de formation des déchets toxiques organiques ne peut guère être invoquée dans l'anurie calculeuse où les sujets mangent et travaillent pendant la période de tolérance. Mais elle contribue certainement à expliquer les très longues tolérances de l'anurie hystérique. Celle-ci est de même ordre que les anorexies hystériques avec jeûne prolongé sans altérations de la santé. L'organisme réduit au minimum ses dépenses dans ce dernier cas; il doit réduire son fonctionnement dans le premier. Ces paradoxes morbides sont fréquents chez les hystériques ; d'ailleurs il y a souvent chez eux élimination supplémentaire (vomissements incoercibles par exemple) ; enfin l'organisme est intact et les autres glandes antitoxiques de l'économie fonctionnent de même que les processus régulateurs étudiées par Loeper.

Pour l'anurie calculeuse il ne reste que les deux autres explications. On peut penser que l'organisme étant intact, la résistance est maxima et les voies supplémentaires d'élimination suffisent pendant un temps à remplacer le rôle du rein. Les études de Loeper nous montrent bien le mécanisme régulateur pour l'eau et les cristalloïdes accumulés provisoirement dans les tissus ou s'éliminant par les autres glandes. Le rôle antitoxique du foie et des glandes doit s'exercer au maximum. Ainsi l'organisme serait protégé pendant un temps assez long (cinq à dix jours), un peu variable avec les sujets et l'état de leurs organes ; puis lorsque les suppléances ou les voies d'élimi-

nation font défaut à leur tour l'intoxication urémique éclat.

A cette hypothèse s'opposent les résultats expérimentaux : la suppression des reins chez l'animal amène des *phénomènes toxiques immédiats* et une mort rapide. Aussi a-t-on invoqué la sécrétion interne ou la fonction dite chimique du rein. Le rein, non lésé, conserverait sa sécrétion interne antitoxique et celle-ci, combinée aux autres processus de suppléance de l'organisme, suffirait pour un temps à maintenir l'équilibre. En faveur de cette théorie on rappelle que précisément, lorsque les reins sont enlevés, (nephrectomie double du chien) la période de tolérance n'existe pas ; la mort est rapide, parce que la sécrétion interne est aussi supprimée. On a cru d'ailleurs que les injections à ces animaux de néphrin ou de sérum de la veine rénale augmenterait la survie en fournissant les produits de sécrétion interne. Mais sur ce dernier point les expériences de MEYER, VITZOU sont contredites par celles de CHATIN et GUINARD, ALBARRAN, LAVIS ; la question du rôle du suc rénal chez les animaux privés de rein n'est pas résolue.

ALBARRAN conteste d'ailleurs la valeur de l'expérimentation sur l'animal, car, chez un malade ne possédant qu'un rein, l'ablation de cet organe fut suivie d'une survie de onze jours.

D'autre part, si la présence seule du rein suffisait pour permettre la période de tolérance, la ligature des uretères chez l'animal devrait être suivie d'une survie plus longue que la néphrectomie double, la ligature des vaisseaux du rein. Or la ligature des uretères est suivie de mort rapide ; ALBARRAN n'a pas constaté avec la ligature des uretères une survie bien supérieure à celle des animaux néphrectomisés en deux temps

Il est vrai que dans la ligature des uretères l'urine continue d'abord à être sécrétée ; distend les voies urinaires supérieures et, refoulée dans les tubuli, entraîne des modifications d'origine mécanique qui n'existent pas dans l'anurie réflexe où il n'y a pas d'urine. Peut-être la sécrétion interne est-elle abolie par une forte compression des cellules des tubuli. Il faudrait étudier minutieusement les cas d'anurie par compression des uretères chez l'homme.

En tout cas, si bien des obscurités persistent, il est curieux de voir que c'est dans les anuries réflexes, par inhibition sécrétoire (hystérie) que se présentent les plus longues périodes latentes. La solution la plus vraisemblable est bien que dans ces cas où le rein persiste et n'est pas distendu par la compression urinaire, la sécrétion interne persiste, alors qu'elle est abolie dans toutes les autres anuries par lésion massive du rein, par néphrectomie, par ligature des uretères.

Sans doute aussi ne faut-il pas rejeter le rôle des processus d'équilibre et d'élimination ou de neutralisation par les autres glandes que nous avons exposés plus haut.

§ 2. — Polyuries

La quantité normale moyenne d'urines par vingt-quatre heures est de 1 200 grammes pour la femme et de 1 500 grammes pour l'homme. On dit qu'il y a polyurie lorsque le taux des vingt-quatre heures dépasse 2 litres. La polyurie est *passagère* ou *durable*; et, d'après la quantité d'urine, on distingue les *moyennes* et *grandes polyuries* (Merklen).

A) — Conditions pathogéniques

Les conditions diffèrent beaucoup suivant que les polyuries sont durables ou passagères.

1° Polyuries passagères. — Elles sont causées par l'ingestion trop copieuse de boissons soit surtout aqueuses, soit alcooliques, par les injections de solutions salines et les diurétiques (polyuries thérapeutiques), par des causes nerveuses multiples (émotions, crises hystériques ou épileptiques...).

Les *polyuries critiques* sont les plus intéressantes : étudiées récemment par Chauffard dans les ictères, par Achard et Laubry dans les infections et la convalescence de diverses maladies ; elles se montrent aussi au cours des cardiopathies et des néphrites comme crises d'élimination. Elles ont une haute signi-

fication pronostique surtout lorsqu'elles s'accompagnent d'hyperchlorurie (Voir p. 1052)

2° Polyuries durables. — Ce sont les plus importantes car elles témoignent d'une cause chronique et souvent organique. MERKLEN, CASTAIGNE les divisent en *moyennes* (au-dessous de 4 litres) et *grandes polyuries* (au-dessus de 10 litres). Les premières se voient surtout dans les maladies du rein, du cœur et certaines affections nerveuses ; les secondes surtout dans les diabètes (sucrés ou insipides).

a. *Maladies des reins.* — La polyurie durable moyenne se voit surtout dans la néphrite interstitielle. Les urines sont pâles, peu denses, pauvres en substances extractives et en urée ; le taux des chlorures est souvent très élevé. Dans les affections chirurgicales des organes génito-urinaires il faut signaler la polyurie intermittente de l'hydronéphrose, la polyurie trouble de la pyélo-néphrite suppurée, la polyurie claire d'origine réflexe ou par congestion rénale.

b. *Maladies du cœur.* — MERKLEN et MARTIN distinguent la polyurie durable, moyenne des cardio-scléreux (par hypertension artérielle et souvent sclérose rénale concomitante) et celle des cardiaques valvulaires ou myocardiques qui est, le plus souvent, non spontanée, mais thérapeutique et passagère, ou bien durable et due au régime lacté continu.

c. *Maladies du foie.* — CHAUFFARD a bien étudié la polyurie critique des *ictères infectieux*. GILBERT a insisté sur la polyurie moyenne de *certains ictères acholuriques* où la dilution des urines masque la présence des pigments biliaires. Dans la cirrhose biliaire, la polyurie est constante et s'accompagnerait (GILBERT, LEREBOULLET) de l'hypertrophie fonctionnelle des reins.

d. *Diabète sucré.* — C'est le type de la grande polyurie ; elle accompagne la glycosurie et entraîne elle-même la polydypsie. L'urine est très claire mais très dense (jusqu'à 1040).

e. *Diabète insipide azoturique.* — La polyurie est moindre que la précédente. L'urine est claire à l'émission, mais se trouble rapidement par fermentation ammoniacale. Sa densité est

élevée (1002 à 1010) : elle renferme jusqu'à 100 grammes d'urée, beaucoup de chlorures et de phosphates.

f. *Diabète insipide phosphaturique.* — Ici la phosphaturie peut atteindre 11 grammes et prédomine. Elle s'associe soit à une tuberculose au début et latente, soit à des troubles nerveux prédominants (J. Teissier) (Voir p. 606).

g. *Diabète insipide hyperchlorurique.* — (J. Teissier et P. Courmont). Il y a polyurie moyenne, hyperchlorurie élevée, polydypsie, et desséchement général de l'organisme sous l'influence de la déperdition en chlorures. L'hyperchlorurie paraît être au début d'origine rénale (néphrite interstitielle atrophique), puis ensuite d'origine générale. La différence avec les polyuries nerveuses hyperchloruriques est que, dans ces dernières, il n'y a pas de relation forcée entre la polyurie et la sécrétion de chlorures laquelle est due souvent à l'ingestion exagérée de sel (Widal, Dicne et Lemierre).

h. *Diabète insipide par hydrurie simple.* — Dans ce cas il y a polyurie abondante et continue (jusqu'à 20 litres) sans augmentation parallèle des matériaux fixes de l'urine. Il semble que les causes soient surtout nerveuses et à rapprocher de la piqûre du 4e ventricule ou de la section des splanchniques. On distingue les formes suivantes :

α) La *polyurie par potomanie* (Achard), où seule l'ingestion exagérée d'eau est la cause essentielle et où l'on peut interrompre cette habitude pathologique sans troubles de la nutrition.

β) La *polyurie héréditaire et familiale* qui commence dès la première enfance et dure toute la vie.

γ) La *polyurie des dégénérés*, chez les idiots et les aliénés. Elle survient brusquement à l'adolescence et peut durer de longues années.

δ) La *polyurie hystérique* (Debove, Babinski, Ballet, Souques) qui ne diffère des autres que par les caractères étiologiques qu'il faut rechercher, par le terrain sur lequel elle évolue, et sa guérison par la méthode psychothérapique.

ε) La *polyurie dans les diverses affections du système nerveux* (névroses, maladies organiques, lésions bulbaires, trauma-

tismes...) est ordinairement moyenne et transitoire; elle peut se rapprocher de la précédente.

B) — Physiologie pathologique

Il faut étudier le rôle des différents organes : rein, cœur, système nerveux, et celui de la composition du sang en eau et en sel. Ludwig et ses élèves Claude Bernard, Eckard, Waller ont étudié les conditions circulatoires et nerveuses ; Achard, Lœper, etc., le rôle de la composition du sang.

1° Conditions circulatoires et nerveuses. — L'activité du cœur et la tension sanguine sont des facteurs essentiels de polyurie : polyurie des cardio-scléreux; des crises salutaires par la digitale, etc. Ludwig a établi que « la quantité des urines a une marche parallèle à la pression artérielle ».

Cl. Bernard a montré le rôle du système nerveux par la polyurie par piqûre du bulbe ; Eckard, Waler ont vu la section des splanchniques produire la polyurie et leur excitation l'oligurie. La plupart des polyuries nerveuses sont certainement dues à un mécanisme vaso-moteur élevant la pression et activant la vitesse ; on ne sait pas, en effet, si le système nerveux peut agir par action sécrétoire directe sur le rein.

2° Rôle du rein. — Dans les maladies du rein la polyurie est causée soit par une congestion rénale réflexe (lésions chirurgicales des voies génito-urinaires) soit par modifications lésionnelles de la perméabilité à l'eau et aux sels.

La polyurie de la néphrite interstitielle s'accompagne ou non d'hyperchlorurie ; il semble donc que la perméabilité à l'eau seule est modifiée dans certains cas. Lœper pense que dans les polyuries de la néphrite interstitielle avec hypochlorurie le rein laisse passer l'eau et retient le sel, et que ce sont les chlorures ainsi retenus qui entretiennent la concentration moléculaire élevée du sang, l'augmentation secondaire et continue de l'hydratation et par conséquent de la masse du sang; cette eau de surcharge est éliminée par le rein, le sel est retenu et le cycle

pathologique continue. Cette théorie ne s'applique déjà plus aux cas de lésions analogues où il y a hyperchlorurie.

Munk dans des expériences de circulation artificielle a montré l'action diurétique de l'urée, du NaCl, du sucre, action portant à la fois sur l'eau et sur les substances éliminées. L'action des diurétiques médicamenteux est complexe ; certains sont *diurétiques épithéliaux* (théobromine).

3° Rôle de la composition du sang. — Ce facteur est capital, et semble exister dans la plupart des polyuries, que la cause primitive soit rénale, circulatoire ou nerveuse. « La plupart des polyuries seraient précédées d'une dilution du sang constituant une véritable étape sanguine avant l'étape urinaire » (Loeper). Le rein n'excréterait trop d'eau que lorsque le sang lui en fournit trop :

α) L'*ingestion exagérée de boisson* produit une dilution sanguine démontrée par Mayer et Loeper. Deux litres absorbés en une heure diminuent la concentration du sang, son taux en chlorures (de 0,15 à 0,20 centigrammes), sa quantité d'albumine totale (de 9 à 10 grammes), et le nombre des globules rouges (d'environ 500.000 par millimètre cube). La polyurie rétablit l'équilibre et est passagère comme la cause.

β) Les *injections salines* agissent par le même mécanisme. Hypotoniques, elles équivalent à une injection d'eau ; hypertoniques, elles attirent dans le sang une masse d'eau pour rétablir la tension normale. Le sel en solution entraîne ainsi la diurèse même s'il ne s'élimine pas par le rein (mécanisme invoqué par Loeper dans la polyurie des néphrites avec hypochlorurie). Ainsi l'injection dans les veines d'un lapin de 10 centimètres cubes d'une solution de NaCl à 10 p. 100 amène l'évacuation en une heure de 60 à 80 grammes d'urine contenant les chlorures injectés. Si on remplace cette solution par une de glucose à 50 p. 100 on obtient la même polyurie mais sans élimination du glucose. En somme les solutions agissent soit par leur eau, soit par l'hypertonie du liquide.

γ) *Dans la polyurie diabétique* l'augmention de concentration du sucre dans le sang y attire de l'eau. Loeper a constaté « une

augmentation évidente de la masse sanguine » chez les diabétiques. C'est donc la glycémie qui est facteur de la polyurie ; l'eau de dilution provient soit des boissons, soit des tissus si on supprime les boissons. Un diabétique dont on rationne les boissons voit sa polyurie diminuer mais persister cependant tant qu'il n'a pas complètement déshydraté ses tissus.

ε) Dans les maladies où il y a eu rétention chlorurée et aqueuse, la polyurie provient du passage dans le sang soit de l'eau salée des tissus (œdèmes, épanchements des séreuses), soit simplement du sel retenu. Le premier mécanisme, secondaire d'ailleurs à l'action du rein ou du cœur, se conçoit facilement par exemple pour la résorption des œdèmes ; Chauffard l'invoque pour expliquer l'action polyurique de la digitale : le renforcement du cœur et la vaso-constriction périphérique, d'une part favorisent la sécrétion rénale, d'autre part augmentent la dilution du sang en exprimant pour ainsi dire les œdèmes.

Le second mécanisme entre en jeu dans les rétentions chlorurées sèches, dans celles des maladies infectieuses : pendant l'infection les tissus emmagasinent du NaCl et diverses substances, celles-ci passent ensuite dans le sang au moment de la polyurie critique entraînant avec elles l'eau de dilution.

4° Origine de l'eau et des substances causant la polyurie. — Il est non seulement intéressant mais utile de pénétrer plus avant encore dans la division pathogénique des polyuries en envisageant d'où viennent l'eau et les substances provocatrices de la dilution sanguine qui précède la polyurie.

a. *Origine de l'eau.* — Elle vient de l'extérieur ou des tissus.

Lorsqu'elle est d'origine extérieure elle peut être inutile et due à l'habitude (gros buveurs, potomanes de Achard) et même dangereuse (en élevant la pression et le fonctionnement rénal) ; elle peut être de nécessité et instinctive, par exemple dans les vrais diabètes où la polydypsie n'est qu'une réaction protectrice de l'organisme ; elle peut être voulue et thérapeutique : la polyurie des cardiaques et de beaucoup de brightiques est une conséquence du régime lacté.

L'eau qui provient des tissus peut être une eau de surplus ante-

rieurement emmagasinée (œdèmes, épanchements) ; la polyurie est alors bienfaisante. Elle peut provenir d'une déshydratation exagérée des tissus normaux exigée par la dilution des substances contenues en excès dans le sang ; c'est un phénomène de régulation qui peut devenir pathologique et dangereux (diabète sucré, diabète hyperchlorurique).

b. *Origine des substances entraînant la polyurie.* — Ces substances peuvent provenir de l'extérieur par habitude pathologique (polyurie des gros mangeurs de sel) ou par injection thérapeutique (injections salines).

Elles proviennent le plus souvent de l'organisme lui-même par deux processus un peu différents : rétention d'origine rénale de chlorure de sodium et autres produits normaux ou anormaux ; passage dans le sang de substances anormalement fabriquées (glycémie des diabétiques) ou retenues pendant un temps dans les tissus (NaCl et substances diverses dans les infections).

On peut résumer ces notions avec CASTAIGNE en classant les causes de la polyurie en causes exogènes : liquides, NaCl, diurétiques : et en causes endogènes : eau et substances passant dans le sang par trouble d'un organe (rein, cœur), ou d'une fonction (glycémie des diabétiques).

C) — MÉCANISME HISTOLOGIQUE DES POLYURIES

Pour la plupart des auteurs de LUDWIG à KORANYI, l'eau de l'urine passe par les glomérules et les conditions de passage seraient uniquement mécaniques, soumises par conséquent presque uniquement à la pression et à la vitesse du courant sanguin (débit du sang) et à la masse sanguine.

Des recherches récentes de H. LAMY et A. MAYER montrent que le débit urinaire ne dépend pas uniquement ni du débit du sang ni du débit de l'eau du sang dans le rein.

Les expériences et les recherches histologiques des mêmes auteurs et de RATHERY montrent que le passage de l'eau par le rein amène : l'élargissement de la lumière des tubes urinifères, l'aplatissement des cellules et l'élargissement des espaces inter-

tubulaires. Le passage des cristalloïdes détermine en plus la formation de vacuoles intracellulaires. En résumé LAMY et MAYER concluent que l'eau, de même que les cristalloïdes passent par les cellules des tubuli et non par les glomérules. Par conséquent les conditions rénales des polyuries seraient fonction, non seulement des modifications circulatoires, mais des modifications de l'activité épithéliale. Dans ce cas le mécanisme d'action des diurétiques épithéliaux serait très simple et soumis soit pour l'eau, soit pour les cristalloïdes aux seules conditions de la sécrétion tubulaire.

Au point de vue pratique les mêmes conditions circulatoires restent en jeu.

D) — VALEUR CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES POLYURIES

On peut diviser les polyuries, à ces points de vue, de la façon suivante :

1° *Polyuries à supprimer :* ce sont celles des gros buveurs, des potomanes, des grands mangeurs de sel, car elles témoignent d'une hypertension ou d'une augmentation de la masse sanguine que les causes de la polyurie contribuent à entretenir.

2° *Polyuries à respecter :* ce sont surtout celles des diabétiques ; il faut y joindre les crises polyuriques des maladies infectieuses. On doit donc respecter et satisfaire les polydypsies secondaires à ces polyuries.

3° *Polyuries à provoquer :* ces dernières constituent le grand groupe des polyuries thérapeutiques. On provoquera les polyuries nécessaires, soit en agissant sur la cause immédiate, médicale, cardiaque ou rénale ; soit en fournissant simplement le liquide ou les substances destinées à augmenter la dilution du sang (boissons, chlorures).

On comprend bien ainsi la division classique des diurétiques en diurétiques mécaniques et diurétiques rénaux (MANGIN).

Les diurétiques rénaux typiques sont ceux qui agissent sur l'épithélium des tubuli, par exemple la lactose et les dérivés de la série xantique, théobromine et caféine surtout (ANTEN).

Les diurétiques mécaniques n'agisseut sur le rein que secondairement à une action circulatoire modifiant les conditions mécaniques de la circulation ou la masse sanguine. La digitale est le type des diurétiques cardio-vasculaires car elle renforce le cœur et augmente la tension et la vitesse par vaso-constriction périphérique. Les boissons chaudes et les injections salines sont les types des diurétiques mécaniques qui agissent par augmentation de la masse du sang.

ARTICLE IV

ALBUMINURIES

La signification essentielle de ce symptôme remonte à R. Bright. Cet auteur montra le rapport existant entre l'hydropisie, les lésions rénales et l'albuminurie. Dès lors, on oublia que Bright lui-même avait constaté l'albuminurie chez des gens bien portants, et la tendance générale d'un exclusivisme dangereux, encore trop répandu à l'heure actuelle parmi les médecins, fut d'admettre l'équation : albumine = néphrite. Cependant Graves, soutenait que les lésions rénales sont secondaires et non primitives à l'albuminurie et Semmola que celle-ci est causée par une dyscrasie sanguine et par l'élimination par le rein d'albumines spéciales du sang. Entre ces deux théories extrêmes, l'étude électique des cas cliniques guida les pathologistes : Gübler, Charcot, Bouchard, Jaccoud, Lécorché et Talamon, v. Teissier, Brault, Merklen, etc... et fit admettre : 1° qu'il y a des néphrites sans albuminurie et des albuminuries sans néphrites ; 2° qu'il existe de très nombreuses formes d'albuminurie dont la cause principale ne réside pas dans le rein, mais dans un trouble des fonctions hépatiques, digestives, dans une nutrition viciée par hérédité arthritique ou nerveuse (albuminuries digestives, hépatogène et cholémique, cyclique, fonctionnelle, prégoutteuse...) ; 3° que certaines formes rares, soit par la nature de l'albumine (albumosurie, peptonurie), soit par le mécanisme producteur (albuminurie orthostatique), sont d'une

interprétation encore plus délicate mais souvent fort suggestive au point de vue du fonctionnement rénal.

Enfin l'histologie pathologique et expérimentale et les nouveaux moyens d'examen des fonctions rénales (cryoscopie, perméabilité au bleu) vinrent souvent éclairer la nature ou la gravité soit des albuminuries dites fonctionnelles, soit des albuminuries résiduales des néphrites, c'est-à-dire des cas où l'exploration clinique ne suffit pas pour établir un pronostic.

Par conséquent, d'une part l'albuminurie a perdu une partie de la valeur qu'on lui attribuait trop exclusivement pour le diagnostic des néphrites, si bien que DIEULAFOY a pu dire : « Elle n'en n'est qu'un témoin, et quel témoin ! infidèle puisqu'il peut faire défaut : témoin trompeur puisque, si l'on n'était prévenu, il pourrait induire en erreur et faire admettre une néphrite qui n'existe pas ». D'autre part son importance n'a pas diminué en pathologie générale ; elle s'est élargie pour ainsi dire, et si ce symptôme a passé à un rang plus effacé pour le diagnostic et le pronostic des maladies des reins, il est devenu l'un des indices les plus sensibles et les plus précieux pour déceler certains troubles de la nutrition générale ou du fonctionnement du foie et du tube digestif.

§ 1. — LES ALBUMINES URINAIRES

1° Caractères physiques. — La *quantité* de l'albumine n'a qu'une importance relative. Pour TALAMON, une proportion élevée d'albumine, permanente, avec polyurie de 2 à 4 litres est toujours d'un pronostic grave. Mais certaines albuminuries minimes accompagnent souvent des néphrites fort graves.

La *rétractilité* de l'albumine a été étudiée par M. BOUCHARD. Le coagulum obtenu dans une urine par la chaleur ou un acide faible est l'indice d'une néphrite s'il gagne le fond du tube en grains formés par la rétractilité ; au contraire l'albumine non rétractile, restant en suspension sous forme d'un nuage homogène, indiquerait l'absence de lésion du rein. Bien que CAPITAN, LÉPINE et CAZENEUVE, RODET aient montré que l'adjonction d'eau ou de sels à l'urine peut la rendre rétractile alors qu'elle ne

l'était pas, et réciproquement, le fait d'observation de M. Bouchard garde son importance. Brault, Castaigne admettent aussi que la rétractilité indique la prépondérance de la sérine et les lésions graves, et la non-rétractilité, la prépondérance de la globuline et les lésions légères.

Les *aspects différents du coagulum* obtenu par le procédé Gubler-Heller auraient une certaine importance pour Talamon. La formation d'un précipité blanc très épais, surmontant un anneau d'indican qui diffuse bientôt vers le disque albumineux en le colorant en violet, serait l'indice des néphrites chroniques les plus graves.

2° Caractères chimiques. — Cotugno vit le premier que la chaleur précipitait l'albumine dans certaines urines ; depuis on a multiplié les procédés de recherche et la liste des albumines urinaire. Les seules pratiquement importantes sont : la *sérine*, la *globuline*, les *albumoses* ou *propeptones*, et la *peptone*, ces deux dernières constituant le *groupe des protéoses*.

a. *Sérine et globuline.* — Ce sont les plus importantes, les plus fréquentes des albumines urinaires. Coagulables par la chaleur et par l'acide nitrique, elles sont identiques aux albumines de même nom du sérum. On n'a pu découvrir d'albumine de l'urine coagulable par ces deux procédés et présentant d'autre part des caractères spéciaux qui la différencieraient des albumines du sang. Semmola cherche depuis trente ans des caractères spéciaux aux albumines du sérum des brightiques, pour établir sa pathogénie spéciale de l'albuminurie par dyscrasie sanguine albumineuse primitive. Jusqu'ici la sérine et la globuline urinaires sont identiques à celles du sang (Brault), et généralement en *même proportion* dans les deux humeurs, c'est-à-dire (Hammarsten) 4,5 de sérine pour 3,1 de globuline (chez l'homme) ce qui donne un *quotient albumineux* de 1,5 environ. Mais on peut trouver dans l'urine une proportion de ces albumines différente de celle du sérum ; souvent même on trouve la globuline seule, rarement la sérine seule. La globuline prédomine dans les néphrites aiguës et à la première période des maladies infectieuses (albuminurie non rétractile de Bouchard, de pronostic

moins grave). Le *quotient albumineux* aurait une certaine valeur pour LECORCHÉ et TALAMON, et pour RATHERY ; mais pour les premiers l'abaissement du quotien signifierait : néphrite grave, tandis que pour le second cet abaissement indiquerait seulement la stase circulatoire au niveau du glomérule et dépendrait de la diminution de pression et de vitesse.

b. *Protéoses* (*albumoses et peptones*). — Pendant la digestion pepsique, les albumines (coagulables par la chaleur) se transforment d'abord en un produit que la chaleur ne coagule plus, mais que l'acide nitrique précipite encore ; ce précipité se redissout par la chaleur : les substances correspondant à ce stade de digestion sont appelées *albumoses*. Quand la digestion est achevée, l'albumine est transformée en un produit qui ne précipite ni par la chaleur, ni par l'acide nitrique, c'est la *peptone*. Les albumoses et la peptone constituent les *protéoses*.

Les protéoses n'existent pas dans le sérum ; elles ne sont pas précipitables à la fois par la chaleur et l'acide nitrique comme la sérine et la globuline ; les albumoses sont précipitables par l'acide nitrique, mais se redissolvent par la chaleur ; la peptone n'est précipitable ni par l'un, ni par l'autre de ces procédés.

L'*albumose de Bence Jones* présente ce caractère spécial que, l'urine qui la contient, sans addition d'aucun réactif, donne à 60°-65° un coagulum qui se redissout à 100° et se reforme par refroidissement.

c. *Albumines acéto-solubles* (PATEIN). — On donne ce nom aux albumines dont le précipité obtenu par la chaleur, est dissous par l'addition d'une goutte d'acide acétique. Cette propriété conduit à des erreurs d'analyse si on se contente du procédé ordinaire d'analyse des urines par l'acide acétique et la chaleur par lequel les acéto-solubles passent inaperçues. On les décele par leur réaction essentielle ou par l'acide trichloracétique. Certaines albumines acéto-solubles sont aussi *nitro-solubles*, c'est-à-dire solubles dans l'acide nitrique. Il faut distinguer (J. TEISSIER) les vraies et les fausses albumines acéto-solubles. Les vraies sont celles dont l'acéto-solubilité tient à un état moléculaire spécial de l'albumine. Les fausses répondent aux cas suivants : car

taines albumines sont acéto-solubles si l'urine contient très peu de NaCl, et cette propriété disparaît si l'on ajoute du NaCl à l'urine; il s'agirait d'un phénomène tenant à une condition physique. Pour distinguer les vraies des fausses il suffit de saturer l'urine de NaCl; seules les vraies présenteront ensuite la réaction.

Il est remarquable que les albumines du sérum sont acéto-solubles, et que, en cas d'albuminurie, la barrière de l'épithélium rénal ne les laisse pas passer d'ordinaire avec ces caractères d'acéto-solubilité.

3° Caractères spécifiques. — Les albumines urinaires peuvent provoquer par leur injection à l'animal des anticorps spécifiques, des précipitines (voir p. 913).

§ 2. — Physiologie pathologique de l'albuminurie

Le mécanisme pathogénique général de l'albuminurie présente encore bien des points obscurs. On peut cependant, grâce aux travaux accumulés, l'étudier tout d'abord pour éclairer la pathogénie spéciale des formes cliniques.

1° Quelle partie du rein laisse passer l'albumine ? — C'est la première question à élucider, qu'il s'agisse d'une lésion rénale ou d'un simple trouble fonctionnel. Nous ne rappellerons pas l'ancienne conception de la sécrétion de l'urine d'après laquelle l'albumine du sérum passerait normalement à travers le glomérule et serait résorbée par les canalicules urinaires.

A. Passage glomérulaire. — L'opinion la plus répandue est que l'albumine passe par le glomérule. Les arguments sont les suivants :

a. *Expériences sur la grenouille.* — Chez cet animal la circulation rénale est dissociée; l'artère rénale irrigue le glomérule seul et la circulation péritubulaire en est indépendante. Si on détermine de l'albuminurie en injectant de l'albumine dans les vaisseaux, cette albumine ne passe pas si on a lié l'artère rénale

et passe dans le cas contraire (expériences de Nussbaum et Overbeck). Ces mêmes auteurs après avoir produit une albuminurie passagère jettent le rein dans l'eau bouillante et ne constatent de coagulum albumineux que dans le glomérule.

b. *Constatations histologiques.* — De même, Possner et Hirbert, après avoir produit une néphrite épithéliale, ne constatent l'albumine que dans le glomérule. Cornil et Renaut ont constaté nettement chez l'homme la présence du coagulum albumineux dans la cavité glomérulaire. Castaigne insiste sur les examens histologique des reins des malades morts d'albuminurie aiguë : les glomérules sont volumineux, les anses glomérulaires distendues par le sang, et, entre elles et la capsule de Bowmann se voit un exsudat avec globules rouges et leucocytes. Ce processus d'exsudation albumineuse par diapédese existe d'ailleurs dans tout tissu enflammé, mais dans le glomérule cet exsudat est entraîné à chaque instant par l'urine.

L'albumine passe donc par le glomérule ; c'est la théorie de Jaccoud, Runeberg, Lépine, J. Teissier, etc...

B. Passage par les tubes contournés. — Mais pour Senator, Lécorché et Talamon, le passage de l'albumine se ferait par les tubes contournés grâce à une altération des cellules tubulaires. Castaigne et Rathery appuient et expliquent cette théorie par leurs expériences. L'injection dans le sang d'une substance toxique pour le rein produit d'abord une cytolyse protoplasmique des cellules des tubes contournés (passage des granulations albumineuses de la cellule dans les urines et albuminurie) ; puis, si la lésion est plus intense, la cellule desquame et, d'après ces auteurs, l'albumine pourrait passer à flot des espaces lymphatiques dans les tubes. Ce processus serait très fréquent dans les néphrites.

2° Facteurs pathogéniques de l'albuminurie. — On peut grouper toutes les causes autour des cinq facteurs suivants : 1° *facteur rénal ;* 2° *facteur mécanique ;* 3° *facteur nerveux ;* 4° *facteur dyscrasique ;* 5° *facteur alimentaire.*

A. Facteur rénal. — C'est le plus anciennement connu.

Les *altérations du rein* (glomérule ou tube) sont la cause du plus grand nombre des albuminuries par le mécanisme intime que nous venons d'exposer. Mais le problème est plus large. Toute albuminurie est-elle d'origine rénale directe, et si oui, indique-t-elle forcément une lésion du rein si minime soit-elle. C'est ce que nous ne pourrons discuter qu'après examen de tous les facteurs invoqués.

Mais deux points nouveaux sont à considérer : l'*action du rein malade sur le rein lui-même* et la prédisposition à l'albuminurie par *débilité rénale*.

L'émulsion de tissu rénal est toxique (Castaigne et Rathery, Albarran et Bernard). De plus, le sérum d'un animal traité par ces émulsions devient *néphrotoxique*, c'est-à-dire altérant (*in vitro* du moins) pour l'épithélium rénal. Ces cytotoxines spécifiques se formeraient de même dans l'organisme des animaux dont on traumatise le rein, et existeraient dans le sérum des néphritiques (Castaigne et Rathery). Ainsi, par un véritable cycle morbide, une lésion d'un rein peut retentir sur l'autre.

Quant à la *débilité rénale*, elle peut être de deux ordres, congénitale ou acquise. Cette dernière serait l'état d'un rein déjà touché par une infection ou une intoxication légère, ayant amené une albuminurie passagère et qui serait plus sensible aux nouvelles causes d'albuminurie qu'un rein normal. C'est ainsi que l'injection de blanc d'œuf à dose modérée ne détermine pas d'albuminurie chez un animal sain et en détermine chez celui qui a eu antérieurement une albuminurie passagère expérimentale. Cette *méiopragie rénale* peut être due aussi à une imprégnation toxique rénale intra-utérine, être héréditaire, et ainsi s'explique la débilité congénitale du rein (Lécorché et Talamon, J. Teissier). C'est de cette façon qu'il faut concevoir pourquoi les mêmes virus ou les mêmes toxiques ne déterminent pas toujours l'albuminurie, mais souvent seulement selon la prédisposition des sujets. Cette donnée est d'une application constante dans la pathogénie des *albuminuries fonctionnelles*, intermittente cyclique, hépatogène, orthostatique, (J. Teissier) où des causes à peine pathologiques (fatigue, digestion, etc...) entraînent de l'albuminurie.

C'est ainsi également qu'il faut concevoir l'*hérédité rénale*. Lécorché et Talamon, Londe ont établi l'existence d'*albuminuries héréditaires et familiales*. Castaigne et Rathery ont observé des lésions de néphrites diffuses dans les reins d'enfants de mères brightiques et morts au bout de quelques heures, ils ont reproduit ces lésions chez les petits de chiennes et de lapines dont les reins avaient été altérés avant ou pendant la conception.

B. Facteur mécanique. — Les troubles de la circulation rénale peuvent entraîner l'albuminurie. G. Robinson le premier, par ligature jetée sur l'aorte au-dessous de l'artère rénale ou sur la veine rénale, augmente la tension sanguine intra-rénale et provoque l'albuminurie par troubles circulatoires. Frerichs, Munck, Senator admirent cette pathogénie, par *hypertension artérielle rénale*. Runeberg au contraire, à la suite d'expériences sur les membranes filtrantes, admit l'influence de l'*hypotension artérielle*. L'expérience de Nussbaum plaide dans ce sens : cet auteur provoquait l'albuminurie en produisant une brusque dilatation d'une ampoule placée dans les cavités droites du cœur d'un animal, c'est-à-dire un abaissement considérable de la pression artérielle et en même temps une élévation brusque de la tension veineuse.

La *vitesse du courant sanguin* serait le facteur le plus important (Litten, Posner, Charcot, Heidenhain) : Charcot résumait toutes les données relatives aux conditions circulatoires de l'albuminurie dans la formule : $\pm$ P — V, c'est-à-dire : le plus ou moins de pression importe peu ; la *diminution de vitesse* est la condition capitale de l'albumine. C'est ce qui se réalise au cours des *maladies de cœur* et dans l'*asystolie*. Lécorché et Talamon, Castaigne, Courcoux dans sa thèse, ont adopté cette manière de voir. Comme l'indiquait il y a déjà longtemps M. J. Teissier (*Manuel de pathologie interne*) la lenteur du courant doit être favorable à la sortie des molécules d'albumine. Pour Courcoux et Castaigne ce passage a lieu surtout au niveau des tubuli, et, pour Castaigne, il ne se produit que s'il y a des lésions cellulaires.

C. Facteur nerveux. — Cl. Bernard produisait l'albuminurie

par piqûre du plancher du 4e ventricule, VULPIAN par section du grand splanchnique, BOUCHARD par faradisation cutanée, CAPITAN par une excitation sensorielle brusque, MICHEL par des traumatismes variés des centres nerveux. En clinique, l'albuminurie succédant aux crises épileptiques (TEISSIER) est classique.

Il est probable que dans tous ces cas ce sont des modifications circulatoires, sous la dépendance de ces excitations nerveuses, qui sont en jeu. Le facteur nerveux se ramènerait au facteur circulatoire. Il n'est pas téméraire cependant de penser que l'excitation des nerfs sécrétoires du rein peut agir sur les cellules des tubuli pour produire une excrétion brusque et anormale des granulations albumineuses comme dans les expériences de CASTAIGNE et RATHERY avec les toxiques du rein.

D. FACTEUR DYSCRASIQUE OU SANGUIN. — Sur ce point il faut bien préciser la question. Il va sans dire que c'est le sang qui est l'intermédiaire presque constant entre le rein et les agents d'infection ou d'intoxication, c'est-à-dire de néphrite. C'est le sang qui amène au rein, non seulement les microbes pathogènes des néphrites infectieuses (sauf ceux d'origine ascendante par les voies urinaires), et les toxines ; mais encore d'une façon générale les produits toxiques d'origine exogène (cantharide par exemple) ou d'auto-intoxication (dans la néphrite goutteuse par exemple). Dans ce sens, presque toutes les albuminuries sont d'origine sanguine.

Mais les théories de SEMMOLA, de GRAVES et SENATOR sont toutes différentes. Pour SEMMOLA l'albumine passe dans les urines non parce qu'il y a des lésions ou des troubles fonctionnels du rein mais parce que les albumines du sérum diffèrent de celles du sang normal et diffusent plus facilement au rein par suite d'une constitution chimique spéciale (théorie de l'*hétéralbuminémie*). Les lésions rénales seraient secondaires au passage de ces albumines modifiées et toxiques (GRAVES, SENATOR).

Les expériences qui semblent appuyer cette théorie sont les suivantes. CL. BERNARD produit l'albuminurie en injectant du blanc d'œuf dans le système circulatoire ; les injections de sérum

ne produisent pas le même résultat (SCHIFF-STOKWIS). Cependant l'injection d'une albumine même assimilable entrainerait toujours l'albuminurie si elle est en excès (*hyperalbuminémie de* GUBLER), et on la retrouverait dans l'urine sous la forme même où elle était injectée. FAVERET aurait reproduit de la globulinurie en injectant de la globuline, et ESTELLE de la sérinurie en injectant de la sérine (LÉPINE). LÉCORCHÉ, TALAMON, HAYEM SENATOR ont montré que l'ovoalbumine est toxique pour le rein et expliquent ainsi les expérience de SEMMOLA produisant des néphrites par injection de blanc d'œuf.

A la suite de ces auteurs CASTAIGNE a récemment repris cette question. En injectant à un animal une albumine spéciale, l'hemoglobine, on peut produire non seulement de l'hémoglobinurie, mais encore de l'albuminurie ordinaire (sérinurie et globulinurie), si l'on a injecté en même temps un toxique rénal, ou bien si la quantité d'hémoglobine a été très forte. Dans le premier cas nous avons un fait d'albuminurie toxique banale; dans le second l'hémoglobine en excès s'est comportée comme un toxique rénal.

Les injections de blanc d'œuf donnent les mêmes résultats Une dose insuffisante (1 centimètre cube pour un chien de forte taille) ne donne pas d'albuminurie ; une dose massive (10 centimètres cubes) produit l'albuminurie avec élimination souvent de plus d'albumine qu'on n'en a injecté; des doses répétées ensuite (1 centimètre cube par jour) produisent une albuminurie permanente avec lésions rénales à l'autopsie. Si, chez le chien en expérience, on avait déterminé de légères lésions antérieures du rein, sans albuminurie, il suffit de très faibles doses d'ovo-albumine pour produire une albuminurie durable.

CASTAIGNE conclut : que le rein malade laisse passer de faibles doses d'albumine hétérogène (d'où son procédé de *diagnostic* chez l'homme par injection de 2 centimètres cubes de blanc d'œuf — que les albumines hétérogènes sont toxiques pour le rein et produisent des néphrites — que ces albumines ne passent par le rein que s'il y a des lésions, soit antérieures, soit produites par elles.

Mais toutes ces expériences ne prouvent pas la théorie de

SEMMOLA. Elles montrent simplement, à ce point de vue, que les hétéro-albumines sont toxiques pour le rein. Mais il faudrait prouver, ce que personne n'a pu faire, que la *sérine* et la *globuline* des urines, et celles du sérum des brightiques sont différentes de celles du sang normal. Nous conclurons donc avec BRAULT que ces albumines ne passent jamais, ou plutôt qu'il n'est pas prouvé qu'elles passent jamais, dans l'urine par simple dyscrasie sanguine et sans qu'il y ait un *élément rénal* (altération ou trouble circulatoire).

Mais on ne peut en dire autant des albumines du groupe des *protéoses : albumose* et *peptone*. Elles passent très facilement dans l'urine, et il ne semble pas que le rein soit altéré d'une façon manifeste au moment de leur filtration (BRAULT). Il y a donc une catégorie d'albuminurie, dont l'importance s'accroît tous les jours, où l'altération rénale ne semble pas nécessaire.

E. FACTEUR ALIMENTAIRE. — Il est capital, surtout au point de vue thérapeutique, de savoir si l'ingestion des albuminoïdes (viandes ou autres aliments) augmente ou provoque l'albuminurie.

On admet généralement que le régime carné augmente l'albuminurie. WIDAL et JAVAL ont montré que l'albuminurie n'était pas toujours influencée par la quantité d'albuminoïdes ingérés.

Par contre, les mêmes auteurs ont montré que l'augmentation des chlorures alimentaires augmente l'albumine, et que le régime inverse la diminue. CASTAIGNE et RATHERY, ACHARD, VAQUEZ ont publié des faits analogues. Certaines albuminuries peuvent même être réveillées par l'hyperchloruration de l'organisme (CASTAIGNE, VAQUEZ). Le mécanisme de cette action du chlorure de sodium est encore obscure ; il s'agit soit d'une action du chlorure de sodium sur l'épithélium rénal, soit d'une combinaison spéciale des chlorures aux albumines du sang facilitant leur passage (HALLION et CARRION), soit de la production d'un œdème rénal favorisant l'albuminurie.

3° Pathogénie générale de l'albuminurie. — Etant donnés tous les faits précédents (et mises à part les albumines spéciales

du groupe des protéoses encore mal connues) quelle conception peut-on se faire du mécanisme de l'albuminurie (sérine et globuline) ?

Puisque la dyscrasie sanguine albumineuse n'est qu'une hypothèse, il ne reste plus comme physiologiquement établis que le *facteur rénal* et le *facteur circulatoire* (les causes nerveuses elles-mêmes agissant sur la circulation). Et comme les conditions circulatoires n'agissent qu'au niveau du rein, le problème se rétrécit et se localise à la question de savoir s'il faut toujours une *lésion rénale* ou s'il suffit d'un *trouble fonctionnel* de l'organe pour produire l'albuminurie, quelle que soit la cause éloignée (toxique, infectieuse, auto-intoxication digestive ou hépatique, stase circulatoire d'origine cardiaque ou nerveuse, etc.).

La question est capitale au point de vue pronostic et curabilité des lésions.

A la suite de Bright on admit pendant longtemps que toute albuminurie nécessitait une lésion rénale dont la néphrite est le cas le plus fréquent. Puis, les théories de l'albuminurie dite *physiologique* et des albuminuries dites *fonctionnelles* vinrent soutenir que bon nombre d'albuminuries témoignent seulement d'une *irritation rénale* avec trouble fonctionnel permettant l'excrétion de l'albumine. L'albuminurie par stase, celle des cardiaques, des nerveux, l'albuminurie cyclique de Pavy et Teissier, l'albuminurie orthostatique, digestive, hépatogène, etc., toutes transitoires et le plus souvent curables semblent des types d'albuminurie *fonctionnelle* sans lésions du rein, à opposer aux albuminuries des néphrites, c'est-à-dire *lésionnelles*. C'est ainsi que M. J. Teissier les divise dans son livre : *Les albuminuries curables*.

Mais, actuellement, quelques auteurs ont tendance à revenir à la conception purement lésionnelle. Brault admet que toute albuminurie ordinaire (sérine et globuline) nécessite une altération du rein ; il est vrai qu'il donne le nom d'altération à « une perméabilité exagérée des capillaires du glomérule », ce qui peut correspondre à un trouble fonctionnel autant qu'à une lésion. Castaigne va plus loin et admet qu'il n'y a pas d'albuminuries

fonctionnelles et que même l'albuminurie par stase des cardiaques est due à une lésion des cellules des tubuli ; les albuminuries cyclique, digestive, hépatogène, etc... seraient dues à des lésions légères des épithéliums sous l'influence de substances irritatives. L'affirmation est grave, car elle assombrit beaucoup le pronostic des albuminuries fonctionnelles.

Les arguments de l'auteur sont de deux ordres : 1° comparaison des albuminuries cliniquement fonctionnelles à celles produites expérimentalement par une irritation toxique légère des canalicules et où l'on peut trouver toute une gradation de lésions cellulaires depuis la simple disparition des granules albuminoïdes jusqu'à la desquamation cellulaire ; 2° production de lésions chroniques des reins par des irritations vaso-motrices poursuivies pendant longtemps. Ces arguments ne sont pas décisifs ; le premier est une simple analogie non démontrée ; le second correspond simplement à ce fait bien connu en clinique que la vaso-dilatation conduit à la sclérose, et qu'il y a passage progressif de la vaso-dilatation répétée à la congestion, aux œdèmes et à la sclérose, et que, par exemple, le rein cardiaque congestif aboutit au rein cardiaque scléreux, donnant ainsi une albuminurie d'abord fonctionnelle qui devient ensuite lésionnelle. La démonstration décisive de la théorie est donc encore à fournir. D'ailleurs elle repose toute sur celle de l'excrétion tubulaire de l'albumine qui est spéciale à l'auteur. Enfin celui-ci considère comme lésion rénale le simple passage des granulations albuminoïdes de la cellules des tubuli dans la lumière du tube. Cela devient presque une question de mot ; pour les mêmes cas d'albuminurie passagère M. J. Teissier dira « *trouble fonctionnel* », M. Brault : « *altération par perméabilité exagérée du glomérule* » et M. Castaigne « *lésion cellulaire très légère* » par excrétion des granulations albuminoïdes de la cellule.

L'expression de trouble fonctionnel correspond absolument aux deux autres et a de plus l'avantage d'exprimer très simplement le caractère ordinairement bénin de ces albuminuries et l'absence de lésions sérieuses.

La transformation possible de ces albuminuries dites fonctionnelles en néphrites confirmées n'est pas un obstacle à cette

manière de voir; on sait qu'une lésion définitive peut correspondre aussi bien à des troubles fonctionnels très répétés qu'à des lésions très légères et la clinique montre toutes les transitions entre ces trois ordres de faits.

En résumé, il ne nous paraît pas douteux qu'il y a lieu de séparer, au point de vue aussi bien clinique que pathogénique, les *albuminuries fonctionnelles* des *albuminuries lésionnelles*, en admettant naturellement le passage fréquemment réalisé des premières aux secondes et surtout la difficulté d'un diagnostic entre les unes et les autres. « *La nature ne fait pas de saut* », pas plus en pathologie qu'en biologie générale. Entre l'albuminurie passagère, essentiellement fonctionnelle, due par exemple à une excitation nerveuse accidentelle, et l'albuminurie permanente, essentiellement organique, d'un mal de Bright chronique, se placent tous les intermédiaires. Dans le premier cas il ne s'agit très certainement que d'une perméabilité très passagerement exagérée du glomérule ou de la cellule du tube contourné; dans le second il y a lésion profonde, grave, le plus souvent irréparable de tout le parenchyme. Entre ces deux extrêmes se placeront les cas de *lésion rapidement réparable*. Sous l'influence d'une intoxication légère, d'un trouble circulatoire un peu prolongé, se produira par exemple l'altération cellulaire très minime constatée par Castaigne: disparition des granules albuminoïdes des cellules tubulaires; cela mérite à peine le nom de lésion; en tout cas le désordre est *immédiatement réparable* si la cause ne se prolonge pas, et, au point de vue pratique, il n'y a pas de différence avec un simple trouble fonctionnel. Que la cause s'accentue ou se prolonge et nous avons la desquamation épithéliale des tubuli, l'infiltration œdémateuse inflammatoire des espaces lymphatiques et périglomérulaires; c'est une *lésion encore rapidement réparable*, mais dont on voit la relation prochaine avec les *lésions chroniques difficilement ou non réparables*.

Il ne faut donc pas faire des cadres trop étroits et bien concevoir l'infinie souplesse des processus pathologiques. C'est là que réside toute la difficulté de la clinique, obligée de dépister les nuances de chaque cas et de juger d'après des indices variables.

et dont aucun n'est absolu, du degré d'altération ou de mauvais fonctionnement du rein.

§ 3. — Classification pathogénique des albuminuries

D'après les considérations précédentes nous trouverons à chaque pas, avec M. J. Teissier, les distinctions entre les albuminuries *fonctionnelles* et les *lésionnelles*. Mais une même cause (toxique, circulatoire...), peut certainement produire l'une ou l'autre de ces albuminuries. Cela dépendra de deux facteurs : l'*intensité* et surtout *la durée* de cette cause pathogène. Le meilleur exemple clinique est celui du rein cardiaque dont l'albuminurie due primitivement à un simple trouble circulatoire finit par être liée à une sclérose rénale.

Une classification des albuminuries, pour être clinique en même temps que pathogénique, doit donc être surtout basée sur la *dominante* pathogénique ou clinique et non pas exclusivement sur l'une ou l'autre.

Conservant donc le groupe des albuminuries *fonctionnelles*, dont la dominante est le caractère transitoire et curable nous ne mettrons pas en regard le groupe des *lésionnelles* qui peuvent être également transitoires et curables, mais plusieurs groupes d'albuminuries s'accompagnant le plus souvent, il est vrai, de lésions, mais pour lesquelles l'intérêt réside surtout dans la cause prochaine.

ALBUMINURIES ORDINAIRES
(SÉRINE ET GLOBULINE)

I) Dans les maladies du rein	Alb. des néphrites aiguës. — — chroniques. — du rein amyloïde. — de la tuberculose rénale, etc.
II) Dans les maladies infectieuses.	
III) Dans les intoxications.	
IV) Dans les auto-intoxications . .	Alb. prégoutteuse. — du rein goutteux. — des diabétiques. — des cholémiques, etc.

V) Dans les maladies circulatoires.	Alb. du rein congestif.	
	— du rein cardiaque scléreux.	
VI) Albuminuries fonctionnelles.	1) Dite physiologique.	
	2) Intermittente cyclique.	
	3) Névro-motrices et circulatoires.	Des épileptiques. Nerveuses diverses. Congestive cardiaque.
	4) Orthostatique.	
	5) Digestive.	D'origine gastrique. — intestinale.
	6) Hépatogène.	

1° Albuminuries dans les maladies des reins. — Dans *les néphrites*, l'albumine est extrêmement fréquente, on disait autrefois : elle est de règle.

a. *Albuminurie des néphrites.* — Elle est aiguë ou chronique selon la marche de la maladie ; plus ou moins abondante, sans que cette quantité soit un élément primordial de diagnostic. Dans les cas aigus, elle est formée surtout de globuline. Sa cause réside dans des altérations presque toujours complexes du rein à la fois parenchymateuses et scléreuses, épithéliales et glomérulaires), à prédominance épithéliale dans certaines formes aiguës, à prédominance scléreuse dans les reins chroniques atrophiques

Rappelons seulement que l'albuminurie est plus abondante dans le type clinique appelé autrefois « néphrite parenchymateuse » et que Castaigne dénomme plus justement « hydropigène » ; qu'elle est peu abondante au contraire dans le type « interstitiel » ou « urémigène » de Castaigne.

b. *Albuminuries résiduales.* — A la suite des néphrites aiguës peuvent survenir quatre processus de terminaison : la mort par urémie, la guérison complète avec disparition de l'albumine, l'évolution progressive vers la néphrite chronique atrophique, enfin l'*albuminurie résiduale*. J. Teissier nomme ainsi des formes appelées par Cuffer et Barbillon *néphrites parcellaires*, par Talamon *albuminuries à minima*, par Bard *albuminuries cicatricielles*, par Brault *néphrites partielles*. Tous les cas de ce genre comprennent les albuminuries survivant à une néphrite aiguë, persistant longtemps en l'absence d'autres signes morbides d'ordre rénal ou général, et que rien « ni le régime, ni la

fatigue, ni la station debout » ne peut faire varier. Elle serait due à une lésion parcellaire, permanente mais non extensive du rein, et doit être considérée « comme une albuminurie bénigne, voire même une albuminurie de guérison » bien que cette guérison puisse être « assez fragile », avec retour des phénomènes rénaux, et parfois évolution vers le mal de Bright (J. Teissier).

A côté de ces formes résiduales bénignes se place l'albuminurie chronique persistante (Castaigne) avec débilité rénale, et influencée, par le régime, la fatigue, de nouvelles infections, et avec retour plus fréquent des accidents néphritiques.

c. *Néphrite albumineuse simple.* — Pour Castaigne, il y aurait lieu de décrire un type clinique de néphrite où l'albuminurie chronique, permanente, à taux à peu près fixe, avec cylindrurie, perméabilité normale ou augmentée, sont à peu près les seuls symptômes; avec absence d'œdèmes, de signes cardio-artériels ou d'urémie. La présence des cylindres serait en somme le seul signe permettant d'affirmer une lésion rénale.

d. *Rein amyloïde.* — L'albuminurie n'aurait pas lieu si l'amylose reste localisée aux pyramides (Stauss) et la néphrite diffuse subaiguë associée à la dégénérescence serait seule cause de l'albuminurie (Lécorché et Talamon). En tout cas, c'est dans le rein amyloïde qu'on trouve les plus fortes doses d'albumine (jusqu'à 10 et 12 grammes).

Quant aux autres états pathologiques du rein : tuberculose, tumeurs, rein amyloïde, les lésions de néphrite semblent être la vraie cause de l'albuminurie.

2° Albuminuries des maladies infectieuses. — Toute maladie infectieuse peut s'accompagner d'albuminurie. La scarlatine vient au premier rang, mais on peut citer toutes les infections aiguës ou chroniques.

On distingue, en clinique, pour les infections aiguës, les *albuminuries précoces* (de la période d'état) et les *albuminuries tardives;* les premières seraient le plus souvent passagères et bénignes, les secondes chroniques et dues à une néphrite. (Voir plus haut).

Le mécanisme pathogénique est facile à schématiser : action des microbes (BOUCHARD, KANEMBERG), et des toxines (CHARRIN, ROUX et YERSIN, CLAUDE) éliminés par le rein, action des produits toxiques formés dans l'organisme sous l'influence de la fièvre et de l'infection.

L'*albuminurie prétuberculeuse* de J. TEISSIER représente un type spécial dont la constatation *précède* et peut faire prévoir l'évolution clinique de la tuberculose.

3° Albuminuries toxiques. — L'action des toxiques exogènes varie avec l'*intensité et la durée de l'intoxication*. CORNIL et BRAULT ont étudié les lésions produites par les poisons exogènes : ce sont des lésions diffuses.

a. *Toxiques forts.* — Ils déterminent rapidement et à faible dose des lésions destructives incompatibles avec la vie (cantharide sublimé, arsenic). CASTAIGNE et RATHERY ont constaté *in vitro* leur action nocive sur l'épithélium.

b. *Toxiques faibles.* — Ils produisent des néphrites légères aiguës ou subaiguës. CHAUFFARD indique les balsamiques (térébenthine, copahu...) les sels de potasse, les préparations mercurielles prolongées, le sulfonal. Les toxiques forts agissant longtemps à faible dose (phosphorisme ou arsenicisme chronique) aboutissent au même processus. L'alcool agit de façon très différente suivant les sujets.

c. *Toxiques lents.* — Ils provoquent l'albuminurie en déterminant des néphrites chroniques (petit rein rouge contracté). Tous les toxiques agissant longtemps à très faible dose peuvent y aboutir : la *néphrite saturnine* en est le type; CHARCOT et GOMBAULT l'ont réalisée expérimentalement.

CLAUDE a prouvé expérimentalement avec les *toxines* ce que BRAULT avait avancé pour les toxiques en général, savoir que les albuminuries par néphrites à gros rein sont consécutives à une intoxication forte, et que les néphrites scléreuses atrophiques sont produites par les doses faibles et répétées.

4° Albuminuries dans les auto-intoxications. — M. GOUGET a bien étudié l'action des auto-intoxications sur le rein. Il

insiste surtout sur les néphrites d'origines hépatiques : dans la synergie fonctionnelle et morbide de ces deux organes, le rein est surchargé lorsque le foie manque à sa tâche de transformateur des poisons ; d'où les *albuminuries de l'insuffisance hépatique*, les *néphrites biliaires* de GILBERT et LEREBOULLET.

Tout récemment, DOYON et POLICARD ont montré que l'ablation du foie détermine très rapidement des lésions de néphrite, des altérations aiguës des cellules des tubuli.

Les maladies du tube digestif, le surmenage (CHARRIN et ROGER) les brûlures étendues, etc., provoquent l'albuminurie.

Celle-ci accompagne souvent le *diabète*. Ce dernier se termine fréquemment par néphrite avec albumine. M. TEISSIER a montré qu'il existe des cas de diabète où il y a balancement entre l'albumine et le sucre, l'un apparaissant ou augmentant quand l'autre disparaît ou diminue.

L'*albuminurie goutteuse* est la plus spécifique des albuminuries auto-toxiques ; elle est due à une néphrite atrophique avec précipitation d'urates acides au niveau de la substance médullaire du rein.

L'expérimentation, entre les mains de GOUGET (1895) a montré la production de lésions rénales par injection sous-cutanée aux animaux de : bile, sels ammoniacaux, sulfo-conjugués, peptones, urines d'hépatiques, etc.

Dans un grand nombre de néphrites et d'albuminuries par auto-intoxication, l'infection joue son rôle, souvent favorisée par l'intoxication et réciproquement.

5° Albuminurie dans les maladies circulatoires. — Ici la cause essentielle est d'abord le trouble fonctionnel dû à la stase circulatoire, mais des lésions rénales peuvent en être l'aboutissant. La diminution de vitesse du sang est le facteur principal, ainsi que l'ont établi les expériences de STOKVIS et de RUNEBERG (CHARCOT ± P. — V). La ligature incomplète ou la compression de la veine rénale et de l'artère rénale amènent au maximum la diminution de pression et de vitesse, la stase sanguine et l'albuminurie. L'excès de pression artérielle dans le glomérule augmente la vitesse et ne produit jamais l'albuminurie. C'est

ce qui se réalise point par point dans les affections du cœur (lésions mitrales surtout), dans l'asystolie, où l'albuminurie est de règle, et où le relèvement de la tension artérielle (amélioration, digitale, etc.) entraîne la disparition de l'albumine. Souvent nous n'avons ainsi qu'un trouble fonctionnel passager (rein cardiaque congestif); mais la répétition de l'irritation congestive conduit à la sclérose (JACCOUD, FAUQUEZ) et l'albuminurie est alors irrémédiablement liée à des lésions organiques (rein cardiaque scléreux).

C'est par un processus circulatoire que doivent agir les lésions ou irritations nerveuses (voir plus loin).

6° Albuminuries fonctionnelles. — Les albuminuries de ce groupe sont de causes fort différentes; on pourrait y retrouver peut-être toutes les causes que nous avons décrites pour les albuminuries le plus souvent organiques. Ce qui les relie, c'est l'absence « de lésion nettement déterminée de l'appareil rénal », leur caractère passager ou intermittent, enfin leur bénignité au point de vue rénal et leur curabilité presque constante.

A. ALBUMINURIE DITE PHYSIOLOGIQUE OU DES SUJETS EN APPARENCE BIEN PORTANTS (J. TEISSIER). — Pour SENATOR, toute urine suffisamment concentrée contient de l'albumine. Cette albuminurie physiologique avait été admise d'abord par GIGON (d'Angoulême), GÜBLER, et ensuite par LEUBE, CAPITAN, CHATEAUBOURG. Sous sa forme absolue cette théorie n'est même plus discutée.

Mais il y a des faits et des statistiques fort importants qu'on ne peut négliger : sur 100 hommes vigoureux 41 présenteraient de l'albumine (CAPITAN, MILLARD, KLENGDEN). Sur 18 sujets sains, FINOT l'a rencontrée 15 fois. Le froid et la fatigue, les émotions vives, les excitations cutanées ou nerveuses brusques seraient les causes déterminantes. M. J. TEISSIER et son élève FINOT, montrent qu'il s'agit presque toujours de sujets jeunes, souvent arthritiques, et d'une « *albuminurie de fatigue* », intermittente, irrégulière, peu abondante, sans gravité réelle au point de vue pronostique. C'est « un trouble passager de la fonction rénale sous l'influence d'un acte physiologique régulier chez des gens en apparence bien portants » (J. TEISSIER).

B. Albuminurie intermittente cyclique de Pavy et J. Teissier. — Ce curieux syndrome est caractérisé par une élimination d'albumine intermittente, régulière et cyclique (vers deux à cinq heures après midi et parfois sept à onze heures du soir, c'est-à-dire après les principaux repas).

L'albuminurie est peu abondante (toujours moins d'un gramme), non rétractile, formée surtout par de la globuline ; son élimination est précédée chaque fois de celle de matières colorantes, accompagnée et suivie d'azoturie et d'uraturie manifeste. Les sujets seraient tous des arthritiques : l'arthritisme héréditaire entraîne une hyperactivité du foie, sous l'influence de laquelle il se fait une trop grande destruction globulaire intrahépatique entraînant le passage dans l'urine d'abord de matières colorantes, puis de globuline, d'acide urique et d'urée (J. Teissier).

Comme pronostic M. Teissier indique 78 p. 100 de guérison absolue.

Il faut rapprocher des syndromes de Pavy et Teissier l'albuminurie d'origine hépatique décrite par Gilbert et Lereboullet, où le passage des pigments et de l'albumine s'effectue également après les repas. Castaigne a vu des cholémiques passer successivement par les trois stades de cholémie simple, d'albuminurie intermittente cyclique et d'albuminurie simple.

C. Albuminurie névro-motrice et circulatoire. — Nous réunissons ces deux causes, car le système nerveux agit surtout par l'intermédiaire de la circulation.

α) L'*albuminurie des cardiaques* est toujours fonctionnelle au début (voir plus haut).

β) L'*albuminurie des épileptiques* (J. Teissier) est le type clinique le plus classique d'origine nerveuse (Lannois et Mayet) Fiori l'a reproduite en rendant des cobayes épileptiques par traumatisme du crâne. Les reins des sujets morts d'épilepsie jacksonienne sont fortement congestionnés.

γ) B. Teissier a bien montré en 1877 que les *causes nerveuses les plus diverses* peuvent donner de l'albumine, probablement par

le même mécanisme. MICHEL, élève de J. TEISSIER a reproduit sous la direction de M. ARLOING les expériences de CL. BERNARD, VULPIAN, SCHIFF, BERT, RANVIER, déterminant l'albuminurie par lésions du bulbe, du sympathique, des splanchniques des racines postérieures. Ces excitations nerveuses agissent surtout en abaissant la tension artérielle. Il faut rappeller le réflexe réno-rénal (POTAIN) par lequel la lésion d'un rein donne de l'anurie par action sur l'autre. En clinique, l'action des excitations cutanées, sensorielles, des émotions, etc. sur l'albuminurie constate très fréquemment (B. TEISSIER).

D. ALBUMINURIE ORTHOSTATIQUE. — Il faut actuellement avec M. J. TEISSIER distinguer deux sortes de cas :

a. *Albuminurie orthostatique pure* (STIRLING, MARIE, MERKLEN, J. TEISSIER). — Dans les cas de ce genre, assez rares, l'albuminurie est déterminée uniquement par le passage de la position horizontale à la *station debout* qui est la *condition nécessaire mais suffisante* à elle seule. Le *rein est absolument exempt de lésions ;* la perméabilité rénale est très accusée, la cryoscopie montre une élimination parfaite ; l'albumine (presque uniquement de la sérine) disparaît dès que le sujet se couche. On a voulu expliquer cette albuminurie par des *troubles vasomoteurs* (MARIE, J. TEISSIER). M. TEISSIER pense actuellement qu'il s'agit de troubles circulatoires réflexes provoqués dans un rein dont le développement glomérulaire est imparfait ; il s'agit en effet de sujets chétifs et mal développés.

b. *Albuminuries orthostatiques complexes.* — Ici, l'orthostatisme n'est plus la seule cause de l'albuminurie ; il y a eu néphrite ou infection antérieure (cas d'ACHARD et LŒPER, WIDAL, SIREDEY, MÉRY) ; ou bien d'autres causes accessoires interviennent telles que des troubles cérébraux, nerveux, la fatigue, des troubles digestifs, un rein mobile.

L'orthostatisme n'est alors qu'une condition aggravante ou déterminante d'une albuminurie causée par d'autres facteurs associés et de pronostic variable.

De très intéressants travaux de LINOSSIER et LEMOINE ont bien montré l'influence de l'orthostatisme sur la sécrétion rénale : la

station debout gêne le fonctionnement du rein, diminue sa sécrétion surtout pour l'eau et l'urée.

E. Albuminuries digestives et hépatogènes. — Ce sont celles qui ont leur point de départ exclusif ou prépondérant dans un trouble digestif ou hépatique. Elles ont été remarquablement étudiées par M. J. Teissier dans son livre : « Les albuminuries curables ».

a. *Origine gastrique.* — Depuis les travaux de M. Bouchard on sait que la dilatation d'estomac et l'albuminurie coexistent une fois sur trois. Les adolescents, les dyspeptiques, les surmenés, les nerveux, présentent souvent (J. Teissier) l'albuminurie de la période digestive avec : peptonurie, uraturie, phosphaturie, coefficient d'oxydation plus élevé (Robin).

La pathogénie est à chercher soit dans une congestion rénale sous l'influence de produits anormaux ou en excès (gros mangeurs) de la digestion, soit dans le passage par le rein d'albumines insuffisamment élaborées (peptones ?) souvent à la suite d'un mauvais fonctionnement du foie.

b. *Origine intestinale.* — Ici la pathogénie est complexe et on peut invoquer des intoxications et infections venues de l'intestin et allant agir sur le rein.

c. *Origine hépatique.* — Les albuminuries hépatogènes ont été étudiées par Gouget et surtout M. J. Teissier. On peut avec ce dernier distinguer trois cas : 1° ceux où l'albuminurie provient d'un *hyperfonctionnement du foie*, avec destruction intense des globules rouges, *globulinurie* intermittente, diurne; c'est l'albuminurie des hyperhémies hépatiques d'origine goutteuse, alcoolique ou diabétique, c'est aussi l'albuminurie prégoutteuse (J. Teissier) ; 2° ceux où il s'agit au contraire d'une *insuffisance partielle ou temporaire de la cellule hépatique*, et d'une transformation incomplète des albumines à travers le foie, d'où : séro-globulinurie, peptonurie ; 3° ceux où l'albuminurie relève d'une *auto-intoxication* par les poisons de l'intestin mal neutralisés par un foie malade et qui vont agir sur le rein (sérinurie prédominante ; forme plus grave car elle évolue souvent vers la néphrite par auto-intoxication) comme dans les expériences de Doyon signalées plus haut).

cliniques et physiologiques ; elle a soulevé de-
critiques qui ont dépassé le but et ont été
doute les rapports de l'urémie et de la rétenti
duits toxiques. Des faits nouveaux (rôle du
importance du chlorure de sodium) ont semb
uns réduire au minimum le rôle du rein dan

Il faut examiner ces objections et envisag
actuellement la conception générale de la p
et des auto-intoxications d'origine rénale.

1° Urémie et perméabilité rénale. — l
nouveaux moyens d'apprécier la perméabilité
bleu) donna l'espérance de pouvoir appréci
immédiates de l'urémie et de prévoir ses ch
La pratique ne confirma pas ces vues. La p
est conservée et même exagérée dans des
mateuses qui conduisent souvent à une urém
diminuée dans des cas ou la rétention toxiq
produire. La cryoscopie n'établit pas des ra
CLAUDE et BALTHAZARD écrivent que la valeu
abaissée sans symptômes d'urémie, alors
survenir avec cette même valeur bien plus
des périodes de perméabilité normale
néphrites, à des phases d'insuffisance plu
plus ou moins accentuées suivant les cas.
(anurie calculeuse p. 707) que la suppres
sécrétion urinaire est compatible avec au m
de santé parfaite, alors qu'inversement bie
sent encore abondamment.

En un mot on résume ceci en disant : *il*
avec perméabilité rénale et imperméabilité
et par conséquent : *Il n'y pas de rapport*
méabilité et l'urémie. On a même souvent a
rapport entre l'urémie et la rétention rénale

Ainsi conçues ces propositions sont im
préciser les termes de la première, et de
dernière. D'après ce que nous avons dit de l

tissus encom-

ns vu (p. 572)
inées et quels
rmaux (dus au
, ou anormaux
tions). Ces der-
apides de l'uré-
ple ; il y a à la
ance inusitée, et

rler, est due à la
l'excrétion : urée,
anciennes théories
substances. Depuis
sodium, une sorte
appelant la théorie
jeunie. La rétention
sus, des parenchymes,
une série de troubles
organes et du rein
cette théorie physique
te chimique. Ce n'est là
le sodium est toxique
tité ; c'est une substance
s incriminés : il est vrai
pécial et conduit à des
dre.

e les substances toxiques.
formes d'intoxication
ies. Le
rémie
at des
l'urée,
inap-
ces

tion passagère des fonctions rénales (chez l'homme, car chez l'animal privé de reins les résultats sont contradictoires). Cette longue période de tolérance de l'anurie calculeuse est toujours suivie d'une période rapide et fatale d'intoxication urémique. Pour Brown-Séquard l'intoxication ne survient que lorsque la fonction antitoxique du rein par sécrétion interne est supprimée à son tour, et la seule rétention des produits urinaires ne déterminerait pas de phénomènes toxiques. Sans doute la théorie est ingénieuse; elle renferme probablement une part de vérité et a d'ailleurs pour elle l'analogie avec les autres sécrétions internes des autres glandes antitoxiques (foie, thyroïde, surrénale...) Il est fort probable qu'au rôle d'excrétion du rein se joint un rôle de neutralisation de certaines substances toxiques, et que ces deux fonctions étant physiologiquement unies leurs troubles peuvent jouer un rôle pathologique soit parallèle, soit dissocié. Mais l'hypothèse demande encore des arguments définitifs : nous entrevoyons mais n'expliquons pas clairement cette fonction chimique des reins; cela ne détruit pas l'importance des faits positifs d'intoxication par rétention rénale.

4° Mode d'action des substances toxiques retenues. — M. Bouchard a montré leur multiplicité : leur mode d'action est extrêmement variable :

a. *Action rapide.* — Lorsqu'ils agissent tous ensemble (période toxique de l'anurie, urémie foudroyante de la scarlatine, de la néphrectomie double) il y a urémie rapide.

b. *Action lente.* — En général la fonction rénale ne se supprimant que peu à peu, il y a rétention progressive et intoxication lente. Pendant longtemps l'organisme résiste, ne manifeste son intoxication que par les petits signes du brightisme, par certains symptômes dissociés (hypertension, céphalées, troubles digestifs, subœdème, etc.), qui n'altèrent que partiellement l'équilibre normal.

c. *Addition ou accumulation des poisons.* — Puis arrive un moment où la coupe déborde et la grande urémie (nerveuse, respiratoire, digestive) éclate. On s'aperçoit à ce moment que la diurèse moléculaire est très faible, que les urines sont hypoto-

xiques ; le sérum peut être surchargé d'urée, les tissus encombrés de chlorure de sodium et d'eau.

d. *Toxicité de chaque substance.* — Nous avons vu (p. 572) quelles substances on a successivement incriminées et quels méfaits on leur a attribué. Les toxiques sont normaux (dus au fonctionnement physiologique de l'organisme), ou anormaux (intoxications exogènes ou endogènes et infections). Ces derniers surtout entrent en jeu dans les formes rapides de l'urémie, dans les néphrites infectieuses par exemple ; il y a à la fois formation de produits toxiques en abondance inusitée, et obstruction du rein chargé de les éliminer.

Mais l'urémie pure, si l'on peut ainsi parler, est due à la rétention toxique des produits normaux de l'excrétion : urée, sels de potasse, matières colorantes, etc... Les anciennes théories invoquaient une intoxication directe par ces substances. Depuis les recherches récentes sur le chlorure de sodium, une sorte d'intoxication physique a été invoquée, rappelant la théorie mécanique de Traube, mais étendue et rajeunie. La rétention chlorurée entraînerait l'hydratation des tissus, des parenchymes, et par une sorte d'encombrement, toute une série de troubles fonctionnels par œdèmes profonds des organes et du rein lui-même. On a même voulu opposer cette théorie physique à la théorie générale de l'intoxication dite chimique. Ce n'est là qu'une question de mot ; le chlorure de sodium est toxique lorsqu'il est retenu en trop grande quantité ; c'est une substance à ajouter à la liste déjà longue des corps incriminés ; il est vrai que son mécanisme de toxicité est spécial et conduit à des données thérapeutiques de premier ordre.

e. *Rapports des formes de l'urémie avec les substances toxiques.* — Enfin on a tenté de rattacher certaines formes d'intoxication urémique à la rétention de certaines substances définies. Le problème est difficile. Widal a séparé le tableau de l'urémie par *chlorurémie* avec œdèmes généralisés et encombrement des organes, de celui de l'urémie *azotémique* par rétention d'urée, avec augmentation considérable de celle-ci dans le sang, inappétence, somnolence et absence d'œdèmes. Le plus souvent ces formes sont confondues comme leurs causes elles-mêmes.

5° Rôle des tissus et des organes autres que le rein

C'est là une notion récente qui éclaire bien des côtés obscurs la marche et de la complexité de l'urémie. Nous avons vu quelles sont les synergies morbides du rein. Un organe, un tissu, ne fonctionne jamais seul, son altération retentit sur les autres sur certains d'entre eux spécialement, et ceux-ci à leur tour influent sur le bon ou le mauvais *fonctionnement du premier*. On a créé les termes d'*urémie hépatique* (DEBOVE), de *fait interstitiel de l'urémie* (ACHARD); on a même été jusqu'à méconnaître le rôle du rein pour le remplacer par celui de certains organes ou tissus.

a. *Le rôle du rein est primitif.* — L'accumulation des toxiques ou des corps encombrants (NaCl) est toujours primitive et due à une altération et un trouble fonctionnel du rein. Deux cas se présentent alors.

Parfois la suppression de la fonction rénale est brusque, la quantité de produits toxiques est considérable, et se déclare l'urémie aiguë (néphrites infectieuses, ou toxiques suraiguës). Le plus souvent la rétention n'est pas complète mais progressive et les tissus et organes antitoxiques ont le temps de réagir et de suppléer le rein.

b. *Rôle des organes.* — Le foie est au premier rang; il transforme les matières ammoniacales, retient et neutralise divers poisons urinaires. Par contre, dès qu'il ne suffira plus à ce surcroît de travail, non seulement il ne pourra plus suppléer le rein mais versera lui-même dans la circulation une série de poisons dus à l'insuffisance de la cellule hépatique et dont les plus connus sont les matières colorantes biliaires. A ce moment, l'addition de l'insuffisance hépatique à l'insuffisance rénale créera l'*urémie hépatique* de Debove. Nous pourrions en dire autant des autres organes antitoxiques de suppléance.

Le cœur lui-même tâche pendant longtemps de forcer la barrière rénale; l'hypertension est en quelque sorte un processus de suppléance ; puis un jour le cœur faiblit, et, la circulation rénale fléchissant en même temps que celle des organes, il se produit à la fois une augmentation des toxiques endogènes et un abaissement considérable de la dépuration urinaire: c'est la gra-

urémie qu'on pourrait dans ce cas appeler « urémie cardiaque ».

Le plus souvent tous ces processus marchent de pair et aux dernières périodes de l'insuffisance rénale s'ajoute une insuffisance générale des organes.

A ce point de vue l'urémie ne dépend pas uniquement du rein, mais aussi de l'état des autres organes.

Mais on ne saurait donner le nom d'urémie à des processus où le rein et la rétention rénale ne joueraient pas le rôle principal. On a parfois trop étendu le cadre clinique de l'urémie, lui faisant la part trop belle et donnant son nom et sa pathogénie à des syndromes qui ne lui appartiennent pas. Pendant un temps, la seule constatation de l'albuminurie faisait rattacher au rein tous les symptômes morbides constatés, alors que l'albuminurie peut n'être que secondaire, fonctionnelle et sans rapport avec l'insuffisance rénale (par exemple chez certains cardiaques).

Le plus souvent, en clinique, les syndromes sont associés; les rôles morbides s'enchevêtrent et il n'est pas toujours facile de les débrouiller. Le cas le plus fréquent est celui de l'insuffisance associée du cœur et du rein; le problème clinique est de savoir quel a été le premier malade et quelle part doit être faite à chacun dans le complexus morbide.

Mais, en résumé, chez la plupart des brightiques, lorsque le rein est primitivement malade et que l'urémie s'installe progressivement on peut considérer deux périodes. Dans la *première, période de tolérance*, ou *latente*, ou encore *période des suppléances*, les organes suppléent le rein l'accumulation des toxiques est très lente et ne produit que des symptômes sournois et qui demandent à être recherchés, le malade ne s'en plaignant pas. Dans la *deuxième, période d'urémie confirmée* ou *période des additions morbides*, le tableau s'accuse, l'intoxication se révèle plus ou moins bruyamment, car à l'insuffisance du rein s'*additionne* l'insuffisance des autres organes (foie, cœur, etc...)

Rôle des tissus. — Actuellement le mécanisme de l'urémie a été creusé plus avant, et on voit le rôle des tissus prendre une importance de plus en plus grande.

Achard et Loeper ont bien montré que les substances retenues par le rein ne séjournent pas dans le sang, mais, par un méca-

nisme régulateur, sont évacuées dans les tissus et surtout du le tissu conjontif qui constitue en somme un véritable réserv de suppléance ; les œdèmes en sont l'exemple le plus frappa Mais ce rôle des tissus, ce « facteur interstitiel » de l'ure n'est probablement pas seulement passif. Pour ne prendre q l'exemple du chlorure de sodium retenu en excès dans les tis à la suite de la rétention rénale, il y a des rétentions sèches et rétentions hydriques ; les secondes seules entraînent les œdèm interstitiels, amènent en même temps des troubles fonctionn des organes (poumon, système nerveux...) Cette variabilite mode de rétention et de ses effets ne tient certainement au rein, mais à une réaction spéciale des tissus, à des con naisons organiques dont nous ignorons certainement le me nisme mais non l'importance (voir p. 617 la discussion des ret tions chlorées).

6° Pathogénie des formes de l'urémie. — Ces formes divisent et se classent selon les symptômes et selon la mar

A. Formes symptomatiques. — Les formes cliniques sympto tiques de l'urémie tiennent surtout à trois facteurs : nature poisons retenus, nature de la lésion rénale, prédisposition n bide.

a. *Nature des poisons retenus.* — Nous venons d'aborder point spécial encore bien mal élucidé.

b. *Nature de la lésion rénale.* — Elle a une certaine influe sur les déterminations cliniques (Lépine et Gaudens). Les form éclamptiques appartiennent surtout aux néphrites aiguës ; néphrites atrophiques lentes, après une longue période de la et de petite urémie, entraînent finalement les accidents d pnéiques et comateux. Les pyélo-néphrites et la compression uretères amènent surtout des accidents gastro-intestinaux l nurie calculeuse détermine une urémie bien spéciale caract surtout par le rétrécissement pupillaire et les tressaillem musculaires avec coma terminal (Roberts).

c. *Prédispositions morbides du sujet.* — L'*âge* a une certa importance ; l'enfant et la femme font plus facilement des vulsions, l'adulte du délire, le vieillard du coma.

Les *tares organiques antérieures* même latentes constituent des points d'appel pour la détermination pathologique. Cela a été constaté pour le *cerveau des urémiques* par CASTAIGNE et FERRAND; ils ont souvent trouvé à l'autopsie des sujets morts d'urémie nerveuse, des hémorragies, ramollissements anciens, et surtout des lacunes cérébrales de désintégration. Depuis longtemps M. PIERRET enseigne ce réveil des troubles nerveux dû à d'anciennes lésions, sous l'influence d'une intoxication ou infection nouvelle. M. TRIPIER avait montré expérimentalement que des lésions cérébrales, parfaitement guéries en apparence puisque les paralysies primitives ont disparu, ne le sont pas en réalité et qu'une intoxication par la morphine réveille ces paralysies endormies. L'intoxication urémique agit de même.

B. MARCHE CLINIQUE DE L'URÉMIE. — Celle-ci est aiguë ou chronique :

a. *Urémie aiguë*. — Elle est déterminée surtout par les causes brusques et massives de rétention rénale, associées ou non à une production intensive de poisons. Les deux facteurs sont réalisés au maximum dans l'urémie foudroyante des toxi-infections (scarlatine, intoxication par le sublimé...) L'un des deux peut prédominer; dans l'urémie aiguë de l'anurie calculeuse, la suppression du rein est seule en jeu ; aussi y a-t-il une longue période de latence préalable. Dans certaines infections massives, une imperméabilité rénale très atténuée peut suffire à déterminer l'urémie ; d'autres fois une infection légère aboutit aux mêmes effets parce que l'imperméabilité rénale est très marquée (CHARRIN et MAVROJANNIS).

b. *Urémie lente*. — C'est la plus fréquente, celle qui présente les deux périodes : de *latence* (ou de *suppléance* par les organes tels que le foie), et d'*urémie confirmée* (ou *période d'addition*) lorsque les troubles fonctionnels des autres organes viennent s'ajouter à ceux du rein.

c. *Terminaison aiguë de l'urémie lente*. — Ce qui frappe le plus dans cette évolution, c'est de voir des brightiques avérés supportant assez bien pendant très longtemps leur *petite urémie* (avec imperméabilité rénale souvent très accusée aux procédés expéri-

mentaux du bleu ou de la cryosopie), puis mourant en quelques jours de *grande urémie* pour des causes souvent fort minimes (coup de froid, très légère infection, écart de régime) qui paraissent bien insignifiantes par rapport à d'autres incidents pathologiques autrefois bien supportés.

Les partisans de la sécrétion interne pensent que les petits accidents de l'urémie lente sont dus à la simple rétention rénale, et que l'urémie aiguë terminale est due à la suppression des fonctions internes, les plus importantes, et qui ne se suppriment que lorsque le rein est totalement détruit. A cela on peut répondre que bien des urémiques meurent avec des reins dont le parenchyme est encore partiellement conservé.

Mais il y a une autre explication, plus clinique et plus classique. L'atrophie progressive mais lente du rein entraîne une urémie lente, sans grand fracas parce que tous les organes et tissus s'adaptent peu à peu, pour ainsi dire, à l'intoxication et luttent contre elle par divers mécanismes, surtout par la suppléance des organes antitoxiques. Cet *équilibre instable* est favorisé par ce fait qu'il s'agit le plus souvent de vieillards, à vie réduite, à alimentation surveillée et peu toxique, qui absorbent peu et qui dépensent peu ; les échanges sont réduits au minimum.

Mais trois causes peuvent venir rompre l'équilibre : une *déchéance brusque d'un organe* vicariant tel que le foie (urémie hépatique de Debove) ou associé tel que le cœur ; une *intoxication* ou *infection surajoutée*, faible en apparence mais forte par rapport à la tolérance minimum du rein (beaucoup d'urémiques meurent d'une légère bronchite ou infection grippale) ; enfin une *congestion rénale secondaire*, qui vient se surajouter aux lésions anciennes et déterminer l'arrêt de fonctionnement des parties restées suffisantes, réalisant par exemple l'*œdème aigu congestif* si minutieusement décrit par M. J. Renaut. Le plus souvent ces trois causes se surajoutent aux causes anciennes à l'occasion d'une infection légère qui est le mode le plus fréquent de terminaison des urémiques.

Enfin, dans certains cas la seule évolution des lésions rénales atrophiques conduit à la suppression fonctionnelle des reins et l'on est souvent frappé à l'autopsie des brightiques qu'ils aient

pu vivre si longtemps avec de très petits moignons de reins scléreux.

D'autres fois l'imperméabilité seule à une substance bien définie finit par amener la saturation de l'organisme par cette substance et à ce point les accidents aigus éclatent. C'est ce qui se passe par exemple pour le chlorure de sodium (WIDAL). J. COURMONT a déterminé des accidents urémiques par la simple administration de sel à des urémiques latents.

7° **Conclusion**. — En résumé, la *variabilité de forme et de marche de l'urémie* s'explique très bien avec les facteurs suivants : *multiplicité des poisons* (BOUCHARD), *variété des lésions rénales, suppléance par les organes, puis déchéance de ceux-ci, variabilité du terrain et rôle des tares antérieures (nerveuses ou autres), enchevêtrement des cycles morbides* où le rein, le cœur, les poumons, le foie tiennent successivement le principal rôle.

En tout cas, la *notion de l'urémie syndrome d'intoxication par rétention rénale persiste intacte;* nous avons simplement tâché de l'expliquer et d'en préciser les facteurs.

CHAPITRE III

AUTO-INTOXICATIONS

PAR TROUBLES DES FONCTIONS DES GLANDES ANTITOXIQUES

On a précisé depuis quelques années le rôle de glandes spéciales, dépourvues de conduit excréteur, dites pour cela glandes à sécrétion interne, et dont la fonction est restée longtemps inconnue. Les deux principales sont les *capsules surrénales* et le *corps thyroïde* ; elles jouent un rôle antitoxique analogue à celui du foie, rôle tellement important que leur suppression entraîne la mort et leurs altérations des troubles morbides graves par auto-intoxication.

Sans doute bien des points de leur fonctionnement restent obscurs ; mais chaque jour amène quelque nouvelle lumière et il n'est pas jusqu'à des syndromes autrefois rapportés au rein, tels que l'éclampsie puerpuérale, qui ne semblent trouver aujourd'hui leur pathogénie dans une altération du corps thyroïde, d'autres, tels que l'hypertension artérielle et l'athérome sont maintenant attribués aux troubles fonctionnels des capsules surrénales.

Il est fort probable que ces organes jouent un rôle actif dans un très grand nombre de processus morbides, dans la plupart des infections et des intoxications ; l'étude de leurs altérations au cours des diverses maladies a déjà été commencée (Roger, Josué...)

Il paraît reconnu à l'heure actuelle que ces glandes agissent en transformant, en neutralisant certains poisons de l'organisme et en sécrétant certaines substances utiles ; mais ces substances elles-mêmes peuvent devenir nuisibles et toxiques soit par leur abondance soit par des déviations de leur sécrétion.

De telle sorte que les troubles de fonctionnement de ces

glandes peuvent amener des syndromes toxiques aussi bien par excès que par défaut de sécrétion.

ARTICLE PREMIER

AUTO-INTOXICATIONS PAR TROUBLES DE FONCTIONNEMENT DES CAPSULES SURRÉNALES

Il est admis aujourd'hui que les capsules surrénales ont à la fois un *rôle anti-toxique* et un *rôle de sécrétion* d'une substance utile à l'organisme (l'adrénaline) mais dont l'excès peut être nuisible ; de telle sorte que les troubles de leur fonctionnement peuvent produire des *auto-intoxications*, soit *par insuffisance*, soit *par excès* de fonctions.

§ 1. — Principales données physiologiques

Le rôle de ces organes était resté obscur jusqu'à la description classique par Addison de la maladie qui porte son nom, et jusqu'aux expériences physiologiques de Brown-Séquart. Le parallélisme des découvertes cliniques et physiologiques s'est poursuivi depuis. Brown-Séquart démontre que les capsules sont des organes indispensables à la vie, que la greffe des capsules ou l'injection de suc capsulaire peuvent retarder les effets mortels de la décapsulation et que ces organes agissent par une sécrétion interne. Abelous et Langlois continuant et complètent ces expériences, montrent que le poison détruit par les capsules provient des substances toxiques accumulées sous l'influence du *fonctionnement musculaire et de la fatigue*, qu'il agit surtout sur le système nerveux et sur les plaques motrices terminales à la façon du curare. Les mêmes auteurs, Charrin, Albanèse observent et enregistrent la fatigue et ses résultats chez les animaux décapsulés et dans la maladie d'Addison : l'asthénie dans les deux cas provient de l'intoxication par les produits d'origine musculaire.

Schaefer et Cybulski découvrent la *propriété hypertensive de l'extrait capsulaire* ; plus tard Takamine isolera *l'adrénaline*, une des substances vaso-motrices les plus puissantes et dont l'emploi se généralisera vite en thérapeutique et mènera à des découvertes

intéressant la pathogénie de l'athérome (JOSUÉ, VAQUEZ, PIC et BONNAMOUR, etc.) Entre temps, les expériences sur l'animal au cours des intoxications et des infections, de CHABRIN, OPPENHEIM et LOEPER, celles de BIGARD et BERNARD, continuent à éclairer le rôle des altérations capsulaires dans les maladies

Les données physiologiques et expérimentales actuellement aquises peuvent se résumer ainsi : 1° les capsules sont des organes nécessaires à la vie ; 2° ce rôle s'exerce surtout par une fonction anti-toxique neutralisant les poisons provenant du fonctionnement musculaire et de la fatigue, poisons dépresseurs du système nerveux ; 3° les capsules surrénales sécrètent une substance vaso-constrictive, l'adrénaline ; 4° les produits contenus dans la capsule surrénale sont toxiques, soit par suite de la présence de l'adrénaline, soit par les poisons qui seraient retenus dans les capsules pour être détruites ; c'est ainsi qu'à ce dernier point de vue, DUBOIS a vu augmenter la toxicité de l'extrait capsulaire chez les sujets fatigués, à la suite des infections ou des intoxications microbiennes, et enfin chez les animaux dont la nourriture est spécialement toxique ; 5° les capsules présentent des lésions diverses au cours des infections expérimentales (toxine diphtérique, toxines et microbes divers), des maladies (pneumonie, variole, fièvre typhoïde, streptococcies), des intoxications expérimentales (arsenic, phosphore, mercure, plomb, etc.).

Un dernier point intéressant, à la fois clinique et expérimental, est la toxicité extrême des capsules surrénales d'animal greffées dans un but curatif chez les malades addissoniens. Dans les cas d'AUGAGNEUR et BÉRARD, de JABOULAY et PAUL COURMONT on a noté une mort rapide, en quelques heures parfois, avec hyperthermie extrême tenant vraisemblablement à la toxicité pour l'homme et spécialement pour l'addissonien des capsules de certains animaux tels que le chien.

§ 2. — INSUFFISANCE CAPSULAIRE

Le syndrome d'insuffisance capsulaire est connu depuis la description de la maladie d'ADDISON. Les formes aiguës et suraiguës ont été mises en relief par SERGENT et BERNARD.

1° Syndrome de la maladie d'Addison. — On entend sous ce nom la plupart des formes cliniques d'insuffisance capsulaire, mais la forme la plus fréquente présente une marche relativement lente ou subaiguë.

Les grands symptômes de cette maladie sont l'*asthénie musculaire*, les *troubles vasculaires* et *gastro-intestinaux*, enfin la *mélanodermie*. On a beaucoup discuté sur la pathogénie de ces symptômes. D'après les auteurs que nous avons cités il faut comprendre actuellement la question de la façon suivante.

La *mélanodermie* ne dépend probablement pas des altérations capsulaires elles-mêmes; elle serait due à des irritations du sympathique abdominal. Il y a en effet, dans la substance capsulaire, des cellules nerveuses en relation avec le sympathique, et pour Alezais et Arnaud, il en existerait d'autres dans le tissu conjonctif autour des capsules; les altérations de ces organes agiraient donc, non par lésions cellulaires du parenchyme, mais par altération des cellules nerveuses juxtaposées. Le sympathique provoquerait les troubles de la pigmentation par l'intermédiaire des nerf spéciaux qui régissent l'activité des chromoblastes où s'élaborent le pigment cutané (Raymond et Guay, P. Carnot). Alezais et Arnaud, Raymond, Brault et Perruchet ont en effet observé des cas de lésions de la capsule sans mélanodermie, et des cas de mélanodermie sans altérations capsulaires mais avec altérations des ganglions nerveux du sympathique abdominal.

Quant aux autres symptômes et surtout l'asthénie, les troubles vasculaires l'hypotension extrême, ils s'expliquent parfaitement avec la théorie de l'insuffisance capsulaire : l'absence de l'adrénaline entraîne l'hypotension; et la présence dans le sang des produits toxiques, provenant de la fatigue et de l'exercice musculaire, déprimant le système nerveux et surtout les plaques motrices des muscles, entraîne l'asthénie musculaire, la dépression nerveuse générale et les troubles qui en résultent.

La lésion des capsules qui produit le plus souvent l'insuffisance chronique ou maladie d'Addison est la tuberculose de ces organes; toute autre lésion telle qu'une tumeur peut d'ailleurs produire le même syndrome.

2° Syndrome aigu et suraigu d'insuffisance. — C'est surtout SERGENT et BERNARD qui ont mis en relief les formes aiguës et suraiguës de l'insuffisance capsulaire. Ces formes peuvent s'établir brusquement chez des sujets qui présentaient une insuffisance à marche lente, de même que l'urémie aiguë survient chez des malades présentant les petits signes du brigthisme de l'insuffisance rénale lente. Elles peuvent au contraire être primitives et éclater subitement au cours de certaines infections telles que la pneumonie (SERGENT) et par suite de surrénalites aiguës ; ces phénomènes sont à comparer à ceux de l'insuffisance rénale aiguë primitive au cours d'une maladie aiguë.

Les symptômes de l'insuffisance capsulaire aiguë sont un peu variables et encore mal fixés. Généralement, au cours d'une infection légère ou grave (forme primitive), ou à la fin d'une période d'insuffisance capsulaire lente (forme secondaire), on voit survenir une asthénie rapide, de vives douleurs abdominales et lombaires, de l'hypothermie, de la dépression circulatoire, des troubles gastro-intestinaux, des vomissements et enfin la mort rapide. On a décrit un *syndrome pseudo-péritoneal* au cours de la maladie d'Addison (EBSTEIN) et une *forme pseudo-méningitique* (SERGENT). Dans tous ces cas, on trouve à l'autopsie, comme expliquant tous ces phénomènes, des lésions tuberculeuses ou des altérations infectieuses diverses des capsules, des hémorragies surrénales, etc. Nous avons vu que l'expérimentation reproduit ces lésions et explique ces formes aiguës d'insuffisance.

§ 3. — HYPERFONCTIONNEMENT DES CAPSULES SURRÉNALES

Le syndrome d'auto-intoxication par hyperfonctionnement des capsules est de date récente. Il a été mis en valeur depuis les expériences de JOSUÉ sur l'athérome expérimental par les injections d'adrénaline. On peut distinguer l'athérome d'origine capsulaire et l'hypertension artérielle en elle-même.

1° Rôle des capsules dans la production de l'athérome. — En 1903, JOSUÉ montra que, par des injections répétées

tées tous les deux jours dans les veines d'un lapin de quelques gouttes d'une solution d'adrénaline à 1/1000, on produisait des lésions de l'aorte analogues à l'athérome de l'homme. JOSSERAND, LOEPER, GOUGET, BAYLAC, enfin PIC et BONNAMOUR ont pu reproduire et confirmer les expériences de JOSUÉ. On voit dans les tracés de PIC et BONNAMOUR l'augmentation extrême de la pression artérielle sous l'influence d'une de ces injections. Ces auteurs ont d'ailleurs montré que l'athérome, s'il est produit de façon certaine par l'adrénaline à cause de son action vaso-motrice, peut être produit expérimentalement aussi avec d'autres substances vaso-motrices moins énergiques, telles que l'acétate de plomb, certaines toxines microbiennes, et d'une façon inconstante après la sympathectomie.

Les capsules surrénales après l'injection d'adrénaline sont hyperplasiées, avec des traces manifestes de suractivité glandulaire. Il est donc bien vraisemblable que les sécrétions capsulaires jouent un rôle important dans la production de l'athérome.

On a pu par le même procédé obtenir d'autres lésions que l'athérome : apoplexie myocardique, sclérose des coronaires (LOEPER).

La toxicité de l'adrénaline est d'ailleurs démontrée par les accidents qui se produisent à la suite de son emploi thérapeutique à dose exagérés.

2° Rôle des capsules dans l'hypertension artérielle. — L'hypertension est manifeste à la suite d'injections d'adrénaline.

A la suite des expériences précédentes on a cherché dans les lésions capsulaires et dans le fonctionnement exagéré de ces organes la cause de l'hypertension. VAQUÉZ ayant trouvé un adénome surrénal chez un malade à hypertension chronique s'est fait le soutien de cette théorie ; DUFOUR a apporté un cas analogue. AUBERTIN et AMBARD ont vu, sur huit cas de néphrite avec hypertension, trois fois des adénomes surrénaux et presque toujours une hypertrophie corticale des glandes, alors que dans sept cas de néphrites non interstitielles et dans douze cas de maladies diverses sans hypertension ils n'ont trouvé ces lésions qu'une fois.

La question du rôle constant des surrénales dans l'hypertension est encore dans la phase de discussion.

ARTICLE II

AUTO-INTOXICATIONS PAR TROUBLES DE FONCTIONNEMENT DU CORPS THYROIDE

Les premiers travaux qui éclairèrent la physiologie du corps thyroïde furent les travaux cliniques. GULL (1873), ORD (1877) puis CHARCOT décrivirent le myxœdème, cachexie spéciale qu'ils rattachèrent à l'atrophie du corps thyroïde. En 1882 REVERDIN de Genève, puis KOCHER décrivirent les accidents aigus ou chroniques, ces derniers analogues au myxœdème, par insuffisance thyroïdienne à la suite des thyroïdectomies chirurgicales. C'est alors que la physiologie expérimentale entreprit l'étude du rôle du corps thyroïde. SCHIFF reproduisit chez l'animal le myxœdème aigu ou chronique par ablation de la thyroïde et, par un expérience inverse, montra le rôle de cette glande en neutralisant les effets de son ablation par la greffe préalable de l'organe sur le même sujet. Depuis cette époque les recherches cliniques et physiologiques se sont poursuivies parallèlement. Les premières ont fouillé les syndromes dus à la perte ou à l'excès de fonctionnement du corps thyroïde (états myxœdémateux et goitre exophtalmique); les résultats merveilleux de l'opothérapie thyroïdienne vinrent confirmer par une élégante solution thérapeutique les fonctions de l'organe. Les secondes précisèrent le déterminisme de ce fonctionnement et la question des glandules parathyroïdes surgit en même temps que les problèmes chimiques sur l'importance de l'iode, de l'arsenic, du phosphore, pour montrer toute la complexité de ces fonctions.

C'est là un bel exemple d'une voie nouvelle ouverte par la clinique pure (myxœdème), suivie par la physiologie et où l'alliance de la clinique et de l'expérimentation a donné les plus précieux résultats.

Nous étudierons : 1° les principales données de physiologie

pathologique ; 2° les syndromes par insuffisance du corps thyroïde ; 3° enfin les syndromes par hyperfonctionnement.

§ 1. — Principales données physiologiques

On peut les ordonner autour des quatre points suivants : rôle indispensable du corps thyroïde ; nature et action antitoxique de sa sécrétion ; données chimiques sur ces produits de sécrétion ; enfin rôle des glandules parathyroïdes.

1° Rôle indispensable du corps thyroïde. — Rappelons que les recherches de Guiart ont montré son existence chez *tous les vertébrés*. Laissons de côté les anciennes théories sur le rôle de cet organe dans la circulation, etc. Les preuves du rôle indispensable de la glande sont les faits cliniques médicaux (cachexie myxœdémateuse de Gull, Ord et Charcot) ou chirurgicaux (myxœdème opératoire de Reverdin et Kocher), et les expériences de Schiff amenant la mort des animaux avec des troubles anologues au myxœdème opératoire par l'ablation de la thyroïde, et empêchant ces accidents par les greffes préalables.

Sur ces données que confirmaient les descriptions histologiques (Renaut) fut établie la théorie générale de la *sécrétion antitoxique*. On admet que la glande sécrète une substance indispensable à la vie, laquelle est résorbée par les voies vasculaires et lymphatiques ; cette sécrétion neutraliserait dans l'organisme des corps toxiques. Les beaux résultats de l'opothérapie sont venus apporter à cette théorie les confirmations éclatantes de la thérapeutique.

2° Nature et action antitoxique de la sécrétion thyroïdienne. — Il suffirait de connaître exactement la substance sécrétée ; on a cherché aussi les substances toxiques neutralisées ; ces deux ordres de recherches se sont mêlés au cours de leur évolution : leurs résultats importent beaucoup à la solution du problème pathologique.

α) On a cherché *quelles substances toxiques s'accumulaient* à la

suite de l'ablation de l'organe : on a incriminé une matière mucinoïde (HORSLEY), la neurine, ou bien des substances inconnues produisant une sorte d'urémie (DUTTO et LO MONACO). BLUMREICH et JACOBY ont attiré l'attention sur l'iode. NOTKINE en 1895 distingua dans les produits trouvés dans le corps thyroïde : la *thyréoprotéide* corps toxique provenant des échanges et la *thyréoïdine*, corps complexe toxique sécrété par la glande, mais capable de neutraliser la thyréoprotéide. On n'est pas encore très avancé sur la nature des poisons qui s'accumulent mais on constate que ce sont des poisons nerveux (GLEY) ; les effets tétanisants de la thyroïdectomie sont neutralisés par le chloral, les bromures, absolument comme par l'extrait thyroïdien. FRENKEL a étudié la *thyréoantitoxine* neutralisante des poisons organiques comme son nom l'indique.

2) Mais les recherches récentes ont presque toutes montré le *rôle capital de l'iode* dans la fonction thyroïdienne : on commence à entrevoir l'importance du *cycle de l'iode* dans l'organisme. L'iode augmente dans le corps thyroïde par l'alimentation (chez les moutons de prés salés), par la médication iodée et dans certains goitres colloïdes : il diminue dans certaines autres formes de goitre, chez le fœtus malade ou issu de mère malade, et dans ce cas il y a des lésions concomitantes de la glande ; enfin les glandules parathyroïdes renferment plus d'iode que la glande elle-même.

L'iode est très répandu d'ailleurs dans la nature et dans notre organisme : d'après GAUTIER, BOURCET, tous les tissus en renferment et nous en éliminons par les phanères, cheveux et ongles, par la peau et la sueur.

Le corps thyroïde paraît jouer un rôle capital dans la transformation et la répartition de l'iode; cet organe aurait une affinité spéciale pour cette substance. BAUMANN a isolé l'*iodothyrine* où le métalloïde serait dans la proportion de 3 à 10 p. 100 et uni à une substance protéique. Cette substance aurait sur la nutrition une action accélératrice analogue à celle du suc thyroïdien ; sous son influence, toutes les éliminations urinaires augmenteraient, ainsi que la valeur du quotient respiratoire. Son action antitoxique est discutée et ne semble pas

aussi intense que celle du suc thyroïdien (WORMSER, GLEY). L'action de l'iodothyrine sur le cœur serait, d'après de CYON, d'exciter cet organe, et le corps thyroïde serait chargé de transformer l'iode du sang qui a une action dépressive sur le cœur en une combinaison organique ayant une action inverse.

Les travaux de BLUM plaident dans un sens analogue : la substance iodée de la thyroïde serait l'*iodothyrine pure* d'OSWALD, c'est-à-dire une thyro-globuline iodée ; les produits toxiques de l'organisme, nocifs pour le système nerveux central, seraient fixés par des substances albuminoïdes du corps thyroïde ; la toxi-albumine qui en résulte serait détruite dans la glande par un processus d'oxydation dont le principal est l'ioduration : ainsi se trouverait réalisée par un même mécanisme la neutralisation de deux substances toxiques prises isolément.

γ) Pour OSWALD il y a dans le suc thyroïdien deux substances : la thyroglobuline dont nous venons de parler et une nucléo-protéide enfermant non de l'iode mais du *phosphore*. M. GUIART en 1896, émit l'hypothèse que la substance élaborée par la glande est une nucléine, et que c'est par l'assimilation de certains produits phosphorés qu'elle agit sur la croissance et la reproduction. Ainsi l'iode ne serait pas le seul métalloïde jouant un rôle dans le corps thyroïde. A côté du phosphore M. GAUTIER place l'*arsenic* qui se superposerait à l'iode aussi bien dans la nature que dans le corps thyroïde ; dans ce dernier il serait également combiné à une nucléine.

δ) Enfin des recherches toutes récentes tendent à établir que le corps thyroïde neutralise les substances toxiques d'origine intestinale ; les animaux thyroïdectomisés mais soumis au régime lacté résisteraient bien plus longtemps que les animaux nourris avec des substances plus toxiques que le lait.

3° Effets généraux du suc thyroïdien. — L'expérience des greffes chez l'animal par SCHIFF, puis, après, lui, par HUGHETTI, CHRISTIANNI, celles sur l'homme de LANNELONGUE, de JABOULAY ont prouvé le rôle capital de la sécrétion interne. L'opothérapie par *injection*, suivant l'idée de BOUCHARD en 1887, fut réalisée sur les animaux par VASSALE en Italie, par GLEY en

France. MURRAY la tenta le premier chez l'homme ; enfin HOWITZ, MACKENZIE, inaugurèrent la thérapeutique par *ingestion* du corps thyroïde dans le myxœdème et les états analogues. Le rapport d'ABELOUS (Congrès de Montpellier 1898) et la thèse de JEANDELIZE (Nancy 1903) ont réuni les données essentielles sur le sujet.

Le suc thyroïdien est faiblement toxique (EWALD), lymphagogue, diurétique énergique, vasodilatateur pour OLIVER et SCHAFER, hypertensif pour LIVON.

Mais ses actions essentielles sont celles sur la nutrition et sur le cœur. Le suc thyroïdien a une *action désassimilatrice*, il augmente l'azoturie, la phosphaturie, la chlorurie ; il pourrait même donner polydypsie, polyphagie et même quelquefois glycosurie. On note sous son influence l'augmentation des échanges respiratoires (MAGNUS, LEVY : augmentation de 76 p. 100 chez les myxœdémateux traités par le suc thyroïdien) ; l'épuisement des réserves graisseuses et l'amaigrissement. Son action *sur le cœur* est excitatrice, probablement par neutralisation de l'iode dépresseur et par production d'une substance d'action opposée à celle de l'iode.

Quant à l'action antitoxique, elle est prouvée par les faits de greffe et d'opothérapie. Mais l'explication exacte est obscure.

En résumé, le corps thyroïde chez l'homme, d'une part *neutraliserait des substances toxiques dépressives et ralentissant la nutrition*, d'autre part *sécréterait une substance excitatrice du cœur et de la nutrition.*

4° Rôle des glandules parathyroïdes. — Les travaux de VASSALE et GENERALI, ROUXEAU, GLEY, MOUSSU ont éclairé ce point.

Chez l'homme, le corps thyroïde proprement dit et les glandules parathyroïdes sont intimement unis ; de sorte que les effets de la thyroïdectomie par exemple sont ceux de l'ablation de la glande et des glandules ; cependant, les glandules externes sont en dehors de la capsule du corps thyroïde et resteraient indemnes dans l'énucléation de l'organe ; de plus, à la partie

interne de la capsule, se trouverait une couche de cellules thyroïdiennes qui régénérerait l'organe après l'énucléation.

Mais, chez beaucoup d'animaux, les glandules externes et le corps thyroïde renfermant avec lui les glandules internes sont séparés, de sorte qu'on peut produire séparément les accidents de l'ablation des uns ou des autres. D'après M. Guiart l'union du corps thyroïde et des glandules est de plus en plus étroite à mesure qu'on remonte dans l'échelle des vertébrés il n'y a pas de suppléance entre les glandules et la glande ; les premières ne se transforment pas en glandes il y a seulement corrélation fonctionnelle.

Les troubles consécutifs à l'ablation de la glande principale sont surtout chroniques, produisent le myxœdème, des troubles trophiques de la peau, des organes génitaux et du squelette, des troubles intellectuels. Ces accidents sont plus ou moins atténués ou développés chez l'adulte ; chez le jeune, ils produisent en plus des arrêts de développement.

L'ablation des glandes accessoires produit au contraire des accidents aigus : dyspnée, tachycardie, convulsions, tétanie avec hyperthermie.

L'ablation totale de la glande et des glandules se manifeste par les mêmes accidents aigus et ce résultat est bien dû surtout à la suppression des glandules : c'est ce qui se passe chez l'homme dans la thyroïdectomie ordinaire.

Les glandules externes surtout sont importantes. Lorsqu'une seule glandule externe est conservée elle peut suffire au fonctionnement, ou bien se produisent deux ordres d'accidents : soit des *accidents larvés* (fièvre, tachypnée, tachycardie, accès de tétanie fruste répétée, Moussu), c'est-à-dire une sorte de syndrome de maladie de Basedow ; soit des *crises d'éclampsie* survenant après une période latente, sous l'influence d'une cause accidentelle. C'est ainsi que chez les femelles athyroïdées on voit des accès d'éclampsie à chaque grossesse.

Comment agissent ces glandules ? On voit que la suppression des glandules externes est la cause des accidents aigus et nerveux ; il est certain qu'elles diffèrent, comme structure et fonction, du corps thyroïde. Gley avait pensé que les glandules pré-

nerveuse paraissent également faire éclater une insuffisance latente jusque-là.

§ 3. — Hyperfonctionnement du corps thyroïde

On a invoqué, pour expliquer le *goitre exophtalmique*, l'auto-intoxication par excès ou déviation des fonctions du corps thyroïde ou des parathyroïdes (Gauthier, Möbius, J. Renaut Kocher, etc.).

1° Pathogénie du goitre exophtalmique par hyperthyroïdation. — Möbius précisa le premier cette théorie. On peut invoquer des arguments physiologiques, pathologiques et étiologiques, et enfin thérapeutiques.

a. *Arguments physiologiques.* — Nous avons vu plus haut que le suc thyroïdien et l'iodothyrine produisent, sur l'homme ou l'animal, des effets fort comparables aux symptômes du goitre exophtalmique : tachycardie, fièvre, désassimilation exagérée. Ballet et Henriquez ont notamment reproduit chez le mouton par injection de suc thyroïdien : fièvre, tachycardie, tremblement, amaigrissement, c'est-à-dire le *syndrome d'hyperthyroïdation*. Kraus (de Berlin) a déterminé l'exophtalmie avec dilatation pupillaire par injection intra-veineuse de suc thyroïdien. Bérard (de Lyon) a reproduit expérimentalement sur les animaux avec le suc de goitres, la fièvre observée soit dans le goitre exophtalmique, soit après les opérations sur les goitres charnus par Poncet et Jaboulay; cette fièvre post-opératoire serait une hyperthyroïdation temporaire due au passage dans les vaisseaux des produits du goitre dilacéré.

b. *Arguments cliniques et étiologiques.* — Les symptômes du goitre exophtalmique sont exactement inverses de ceux du myxœdème; l'hypothyroïdation étant la cause certaine de ce dernier, l'hyperthyroïdation doit être la cause du premier. D'ailleurs l'hypertrophie du corps thyroïde semble bien dans ce cas le phénomène le plus souvent primitif, comme son atrophie dans le cas de myxœdème.

Les faits où un goitre existant développe brusquement les

symptômes de la maladie de Basedow (goitre basedowifié) est un des meilleurs arguments en faveur du rôle de l'excès de fonctionnement. Il est vrai que les partisans de la *théorie nerveuse* rappellent les nombreux cas où brusquement, sans goitre ni maladie antérieure, une émotion vive détermine tous les symptômes de la maladie de Basedow, y compris le goitre ; il semblerait qu'une altération ou une excitation et un fonctionnement anormaux du grand sympathique puisse donner la plupart de ces symptômes ; la sympathectomie pratiquée la première fois par Jaboulay en 1896 vise précisément à guérir les troubles d'origine sympathique. Il y a probablement des cas où un ébranlement nerveux primitif détermine à la fois les symptômes ressortissant au sympathique et ceux d'hyperthyroïdation ; il y en a certainement beaucoup où le goitre est le premier et principal facteur.

c. *Arguments thérapeutiques.* — Il y a des cas où un abus de l'opothérapie thyroïdienne (chez des obèses par exemple) a déterminé, soit certains symptômes de goitre exophtalmique, tremblement, (Boinet), cachexie... ; soit le syndrome complet (Nothaft : cas causé par la thyroïdine en excès).

D'autre part le traitement chirurgical du goitre, *exothyropexie* de Jaboulay et Poncet, *thyroïdectomie partielle* (Tillaux) a souvent amené la guérison de la maladie de Basedow, malgré des accidents et des insuccès fréquents.

Enfin on a essayé avec de légitimes espérances un sérum antithyroïdien (J. Lépine) destiné à neutraliser la sécrétion en excès du corps thyroïde.

2° Pathogénie du goitre exophtalmique par dysthyroïdation. — Gauthier (de Charolles), J. Renaut, Joffroy pensent que ce ne sont pas les produits normaux de sécrétion thyroïdienne qui donnent le syndrome de Basedow ; ce ne seraient ni la thyréoïdine de Notkine, ni l'iodothyrine de Baumann. Le poison basedowien serait pour M. J. Renaut la *thyromucoïne* qui est le produit de sécrétion de la glande à l'état fœtal, et se transformerait normalement en *thyrocolloïne*, suc thyroïdien normal renfermant la thyroprotéide de Notkine). M. Renaut a vu dans

le goitre basedowien des altérations constantes entraînant une insuffisance des lymphatiques de la glande, et la résorption de la thyromucoïne toxique.

3° Pathogénie parathyroïdienne du goitre exophtalmique. — Pour Gley les parathyroïdes sont des organes vicariants chargés de suppléer le corps thyroïde ; le goitre exophtalmique serait dû à une lésion de tout l'appareil thyroïdien : parathyroïdes d'abord, et secondairement corps thyroïde. Pour Moussu au contraire, les fonctions thyroïdiennes et parathyroïdiennes sont tout à fait indépendantes, les troubles causés par la parathyroïdectomie seraient analogues à ceux du goitre exophtalmique et ce dernier relèverait d'une *insuffisance parathyroïdienne*. Mais on ne s'explique pas dans cette théorie les heureux effets de la thyroïdectomie partielle dans certains cas de maladie de Basedow.

Il semble bien, en somme, que c'est la pathogénie thyroïdienne qui renferme la plus grande part de vérité, en réservant d'ailleurs le rôle certain, soit primitif, soit secondaire, du système nerveux et du grand sympathique.

SECTION III

RÉACTIONS GÉNÉRALES CONTRE L'INTOXICATION ET L'INFECTION

Lorsqu'un agent morbide, toxique ou microbe par exemple, entre en conflit avec l'organisme il y a *réaction des cellules et des organes*.

Les réactions des tissus et organes contre l'intoxication et l'infection peuvent être envisagées à deux points de vue : tantôt elles aboutissent surtout à la mort ou à l'altération de ces tissus, réactions surtout destructives, tantôt elles aboutissent surtout à la protection de l'organisme, *réactions surtout défensives*.

Dans la deuxième partie de cet ouvrage nous avons étudié les réactions des cellules et des tissus surtout au point de vue des *lésions* produites ; nous les envisagerons ici surtout au point de vue du mécanisme physiologique de la protection de l'organisme.

Sans doute, comme nous y avons insisté dans notre introduction, toutes ces réactions sont de *même nature ;* sans doute entre ces deux ordres de réactions se placent tous les intermédiaires, les limites ne sont pas tranchées entre les unes et les autres, et il est bien peu de réactions organiques qui soient complètement nuisibles ou toujours utiles ; mais il est indispensable de considérer les deux points de vue.

Les *réactions défensives* sont elles-mêmes de deux ordres : les unes *directes*, agissant directement sur le toxique ou l'agent infectieux pour le combattre et le neutraliser (action du foie, des ganglions, des organes antitoxiques ou antimicrobiens) ; les autres *indirectes*, aboutissant surtout à des modifications favorables de la nutrition.

Nous envisagerons d'abord et surtout les *réactions défensives directes*.

Nous les étudierons dans l'ordre suivant :

1° *Réactions défensives des cellules et des organes ;*

2° *Réactions humorales ;*

3° *Immunité, vaccination.*

CHAPITRE PREMIER

RÉACTIONS DES CELLULES ET DES ORGANES CONTRE L'INFECTION ET L'INTOXICATION

Les réactions défensives peuvent se produire par les cellules, les tissus et les organes ; elles ont été étudiées surtout dans les intoxications et les infections.

Ce chapitre comprendra donc les trois articles suivants :

1° Réactions *cellulaires* défensives ;

2°° Réactions défensives *des organes* contre l'intoxication ;

3° Réactions défensives *des organes* contre l'infection.

Nous répétons que tout ce qui concerne les *réactions anatomiques générales* des cellules et organes a été étudié dans la seconde partie de ce précis : Anatomie pathologique générale.

Nous avons ici surtout en vue le rôle joué par ces réactions cellulaires et organiques dans la résistances aux actions toxiques et infectieuses.

ARTICLE PREMIER

RÉACTIONS CELLULAIRES DÉFENSIVES CONTRE L'INFECTION ET L'INTOXICATION

L'étude complète des réactions cellulaires comprendrait toute la pathologie générale. Le côté anatomique de ces réactions a été envisagé dans la deuxième partie. D'autre part, il est presque impossible d'isoler, même théoriquement, les cellules des organes qu'elles composent ; aussi l'étude de la plupart des réactions cellulaires sera faite avec celle des réactions des organes (Articles II et III de ce chapitre). Il ne nous reste à envi-

sager ici que les cellules mobiles du sang, qui par le fait de leur indépendance relative, sont le siège de réactions spéciales et que l'on peut, en tout cas, étudier en elles-mêmes.

Nous étudierons : 1° la *phagocytose ;* 2° la *leucocytose*.

§ 1. — Phagocytose

Le phénomène de l'englobement des particules étrangères par les leucocytes était connu depuis Lieberkuhn, Hœckel, Recklinghausen, Ranvier, mais ce sont les études bien connues de Metchnikoff et ses élèves qui l'ont mis en relief et lui ont attribué la part la plus grande dans les processus de défense et l'immunité.

A) — Généralités

Nous avons discuté le rôle de la phagocytose dans l'inflammation (page 386), nous étudierons ici surtout sa physiologie pathologique et son rôle dans la défense contre les microbes.

1° Définition et description. — La phagocytose est l'acte par lequel les cellules, et notamment les leucocytes, englobent et digèrent les corps étrangers et spécialement d'autres cellules vivantes tels que les microbes.

On constate histologiquement que les leucocytes peuvent se charger de corps étrangers soit inertes (grains de carmin), soit nutritifs (globules de graisse, glycogène) ; dans ces cas le rôle de la cellule mobile est simplement de déblayer certains points de l'organisme ou bien de transporter des matières nutritives.

Lorsque le leucocyte s'attaque à des cellules vivantes étrangères, il remplit son rôle de défenseur, de phagocyte, et dans ce cas son action n'est pas un simple rôle mécanique, mais un rôle destructif par un phénomène de digestion intra-cellulaire. L'analogie entre la phagocytose et la digestion a été le point de départ de toutes les études de Metchnikoff.

2° Phagocytose et digestion dans la série animale. — Si

l'on considère un *animal unicellulaire*, tel que l'*amibe*, on voit que sa nutrition se fait par l'englobement des corps nutritifs au moyen de pseudopodes et par la digestion de ces corps à l'intérieur d'une vacuole à contenu liquide et acide, qui se forme dans l'amibe elle-même autour du corps ingéré. Il y a là deux processus, l'un mécanique d'englobement du corps, et l'autre chimique de digestion intra-cellulaire ; cette digestion se fait au moyen de ferments, de diastases, dont l'existence a été démontrée par Mouton qui a pu préparer des extraits d'amibe et en obtenir par précipitation par l'alcool une diastase attaquant l'albumine, digérant en partie les bactéries, analogue aux trypsines (amibo-diastase de Mouton). Le même auteur a démontré que des bactéries tels que les colibacilles peuvent servir exclusivement à la nourriture des amibes. Nous verrons qu'il y a là une analogie frappante avec la phagocytose des bactéries par les leucocytes.

Chez les cœlentérés, les spongiaires notamment, ce processus est spécialement développé dans l'endoderme et les cellules intestinales. Metchnikoff a étudié spécialement aussi la digestion *chez les actinies* qui se fait presque uniquement par phagocytose et digestion intra-cellulaire à l'aide d'un ferment appelé l'actino-diastase.

Chez les vers, les insectes, les crustacés, les phénomènes de phagocytose sont très développés ; mais à mesure qu'on s'élève dans l'échelle animale, et que, parti d'un être mono-cellulaire on arrive à étudier des êtres plus complexes au point de vue de la structure, on voit que la phagocytose, d'abord processus presque unique d'activité nutritive, ne se rencontre plus à partir d'un certain degré d'organisation des tissus que dans certaines cellules spéciales.

Chez les vertébrés supérieurs les cellules d'origine endodermique et ectodermique n'ont plus la propriété phagocytaire et certaines cellules mésodermiques seules présentent cette propriété : *cellules mésodermiques fixes et surtout leucocytes*.

En même temps, les phénomènes de digestion, qui étaient uniquement intra-cellulaires chez l'amibe, sont devenus surtout

extra-cellulaires produits par des ferments que les cellules glandulaires abandonnent dans le tube digestif pour agir sur les aliments à l'intérieur de celui-ci. Sans doute des processus intra-cellulaires persistent ; par exemple au niveau des cellules intestinales qui absorbent et modifient les graisses, les peptones, etc. ; mais la plus grande part des phénomènes digestifs s'accomplit chez l'homme en dehors des cellules et à l'aide de sucs sécrétés : présure et pepsine dans l'estomac, trypsine, amylase et saponase dans l'intestin.

En outre de ces ferments on trouve d'autres produits de sécrétion qui ont pour effet, non de digérer eux-mêmes les aliments comme les précédents, mais d'*activer la digestion*, telle que la bile et l'entérokynase. La bile renforce le pouvoir digestif de la saponase sur les graisses, et l'entérokynase favorise l'action de la trypsine pancréatique sur les albuminoïdes *tout en étant elle-même incapable d'attaquer ces matières.*

L'opposition entre les êtres inférieurs (amibe) et les vertébrés supérieurs (homme) est donc à ces points de vue : 1° que la digestion est surtout intra-cellulaire chez les premiers et extra-cellulaire chez les seconds ; 2° que la phagocytose constitue chez les premiers le processus presque unique de l'activité vitale, de la nutrition et de la défense contre les autres cellules, tandis que, chez l'homme, les fonctions digestives et phagocytaires se font par des appareils séparés et bien différenciés, le tube digestif et les glandes digestives d'une part, les leucocytes de l'autre. Mais, chez les deux, la digestion et la phagocytose s'exercent par des ferments diastasiques et nous allons voir que le processus intime de la phagocytose par les leucocytes s'exerce au moyen de ferments les uns modificateurs de la matière et les autres renforçant simplement les premiers absolument comme dans la digestion intestinale (V. p. 787). Ces vues de physiologie comparée sont d'un très grand intérêt et forment une des bases les plus importantes des séduisantes théories de METCHNIKOFF.

3° Phagocytes fixes et phagocytes mobiles. — La phagocytose se fait chez l'homme surtout par les cellules mobiles (leucocyte) mais aussi par les cellules fixes des tissus.

a. *Cellules fixes.* — Pour certains auteurs, les cellules musculaires (METCHNIKOFF), les ostéoplastes des os (KÖLLIKER), les cellules nerveuses et névrogliques (SOUDAKÉWITCH et MARINESCO) posséderaient le pouvoir phagocytaire. Ce sont surtout les cellules endothéliales des vaisseaux et des séreuses qui présentent cette propriété. L'*endothélium des séreuses* (plèvre, péritoine) nous montre la phagocytose non seulement vis-à-vis des corpuscules inertes tels que le carmin (CORNIL et VERMOREL) mais aussi vis-à-vis de différents microbes (WIDAL, RAVAUT et DOPTER) notamment le bacille de Koch (PAUL COURMONT).

L'*endothélium des vaisseaux* est le siège d'une phagocytose très active que l'on peut observer au niveau des capillaires, par exemple chez le pigeon ou la souris infectés par le rouget. Dans le foie, la cellule endothéliale des capillaires peut englober des corpuscules inertes (GILBERT et CARNOT), des éléments cellulaires tels que les globules rouges (KUPFER) et enfin des microbes. La bactéridie charbonneuse est englobée par l'endothélium vasculaire du foie au bout de sept minutes (WERIGO) ; ces cellules paraissent alors bourrées de bacilles charbonneux, et ceux-ci ou bien sont rapidement détruits, ou bien, s'ils sont très virulents, pullulent et sont remis en liberté. GILBERT et LION ont étudié le rôle de l'endothélium des capillaires du foie dans l'édification histologique du tubercule après fixation du bacille de Koch. LEMAIRE a montré que dans l'infection colibacillaire les microbes injectés dans le sang disparaissent en deux heures s'étant fixés dans le foie ; à ce niveau on les retrouve pendant plusieurs heures uniquement dans les cellules endothéliales, sans participation de la phagocytose leucocytaire.

Dans la moelle des os et dans la rate, les cellules endothéliales jouent un rôle, mais probablement moins important que les leucocytes qui y pullulent.

b. *Cellules mobiles.* — En tous cas la phagocytose la mieux étudiée, celle qui s'exerce en n'importe quel point de l'organisme (séreuses, vaisseaux, points quelconques d'inflammation) est la phagocytose par les *leucocytes ou cellules mobiles*. METCHNIKOFF distingue parmi ceux-ci les *macrophages* (grands mononucléaires) et les *microphages* (polynucléaires neutrophiles) ; la

premiers engloberaient surtout les corps étrangers volumineux et les seconds les microbes.

B) — Physiologie pathologique de la phagocytose

On peut distinguer les phénomènes préparateurs de la phagocytose, puis la phagocytose elle-même, son mécanisme et son rôle.

1° **Phénomènes préparateurs de la phagocytose**. — Ceux-ci sont surtout la vaso-dilatation, la diapédèse, la chimiotaxie et la leucocytose. Nous étudierons plus loin en détail la leucocytose (p. 790) dont le rôle serait pour Metchnikoff de former et de répandre dans l'organisme un nombre de leucocytes suffisant pour la défense et l'immunisation. Quant à la vaso-dilatation et la diapédèse, voir l'inflammation (p. 379).

a. *Chimiotaxie*. — Découverte par Pfeiffer dans les cellules mobiles des végétaux, la chimiotaxie est le phénomène d'après lequel les cellules mobiles seraient attirées ou repoussées par certaines substances chimiques: il y a chimiotaxie *positive* lorsque les cellules sont attirées et chimiotaxie *négative* dans l'autre cas. Massart et Bordet lui ont accordé une grande importance dans les phénomènes de l'inflamation et de la phagocytose ; ils ont étudié une série de substances, d'origine microbienne ou autre, dans leur action sur les leucocytes.

Si l'on abandonne dans le péritoine d'un animal des tubes capillaires contenant quelques gouttes d'extrait de cultures microbiennes diverses et fermés d'un bout, on voit les leucocytes pénétrer dans le tube capillaire ou au contraire en être repoussés selon qu'il y a chimiotaxie positive ou négative. Les résultats de l'expérience sont très nets avec certaines substances chimiques; l'acide lactique, par exemple détermine dans une séreuse la chimiotaxie négative des leucocytes qui sont repoussés pour quelque temps. On profite de cette propriété pour favoriser l'inoculation intra-péritonéale de certaines cultures qui seraient inoffensives sans cela. De même on provoque dans le péritoine

des animaux ou même de l'homme un afflux et une activité spéciale des leucocytes en y injectant certaines substances telles que du sérum de cheval chauffé : on a tenté d'utiliser ce fait en chirurgie abdominale.

On a un peu abusé du mot et de l'idée de chimiotaxie pour donner de l'inflammation, de l'immunité, etc... des explications qui sont plutôt des constatations de fait. Il est bien certain toutefois que dans certains milieux (tissu conjonctif, séreuses surtout) on voit les leucocytes s'approcher des corps étrangers et les englober, ou au contraire s'en éloigner sous l'action de substances chimiques ; il faut enregistrer et classer ces faits, les grouper si l'on veut à l'aide du mot chimiotaxie, mais ne pas faire graviter autour de ce mot toute la physiologie pathologique de l'infection et de l'immunité. Par exemple on a attribué les variations du nombre de leucocytes du sang à la chimiotaxie exercée dans ce milieu par les microbes ou les substances solubles, mais il est bien certain que l'action des organes hématopoïétiques irrités par l'infection peut expliquer l'hyperleucocytose, et la rétention des leucocytes dans les organes envahis expliquent l'hyperleucocytose, encore mieux qu'un mot auquel on prête une sorte de signification mystérieuse.

On met souvent sur le compte de la *sensibilité* des globules blancs des phénomènes d'ordre immédiatement physique : la chaleur, la concentration des solutions, des humeurs joue un rôle capital dans l'attirance ou l'éloignement des leucocytes; telle solution à faible concentration attire les leucocytes et les repousse à une concentration plus élevée.

De même il nous paraît exagéré de mettre la diapédèse sous la dépendance des propriétés chimiotactiques des substances inflammatoires. Comme le fait remarquer CHARRIN la sortie des globules hors des petits vaisseaux résulte de l'encombrement de la distension mécanique de ceux-ci ; les leucocytes traversent la paroi par une sorte d'*activité diffuse* qui s'exerce quand les conditions lui sont favorables (distension des capillaires, ralentissement du courant et non par une sorte de sensibilité ou d'intelligence spéciale qui leur ferait deviner l'ennemi à combattre!

D'ailleurs les globules rouges diapédèsent aussi ; DOMINICI a repris l'étude de ce dernier phénomène dans les infections et montré que la production de globules rouges nucléés, l'exode des hématies dans les foyers inflammatoires, leur destruction en ces points ou dans les organes (rate, ganglions) se font parallèlement à la leucocytose, à la diapédèse blanche, à la destruction des leucocytes. Cependant les hématies ne sont pas douées de la sensibilité chimiotaxique, seules les conditions mécaniques dirigent leur diapédèse ; si elle est moins active que celle des leucocytes cela tient probablement à ce qu'ils n'ont pas de mouvements propres.

b. *Leucocytose locale.* — Quelles qu'en soient les causes, les variations locales du nombre des leucocytes paraissent importantes dans la préparation des phénomènes inflammatoires, de la phagocytose, et de la sécrétion des substances bactéricides ou immunisantes des humeurs. La leucocytose locale se produit au niveau de tout foyer inflammatoire ; elle s'observe facilement dans le péritoine : si l'on injecte dans cette séreuse chez un animal une dose de cultures ou de substance toxique ou simplement irritante, on voit les leucocytes se grouper en amas, adhérer aux parois du péritoine, puis augmenter rapidement de nombre et envahir toute la séreuse. Cette phase d'hyperleucocytose serait immédiate et plus intense si l'animal a été déjà préparé, c'est-à-dire inoculé une première fois. Sinon elle est presque toujours précédée d'une phase d'hypoleucocytose locale qui ne paraît pas due à la destruction des leucocytes, car l'exsudat péritonéal est alors très limpide et ne contient pas de débris cellulaires. Si l'infection ou l'intoxication est très intense, l'hypoleucocytose persisterait jusqu'à la mort avec destruction d'un grand nombre de globules blancs.

D'après ces données, développées surtout par METCHNIKOFF et ses élèves, la leucocytose locale serait en rapport avec la défense locale et préparerait la phagocytose.

2° Actes phagocytaires. — On peut étudier separément le rôle des *macrophages* et des *microphages* :

a. *Macrophages.* — Si l'on injecte sous la peau ou dans le péritoine d'un cobaye des cellules étrangères faciles à recon-

naître tel que des globules de sang d'oie, on voit arriver des cellules mononucléaires qui entourent les globules rouges, les absorbent et les réduisent en granulations rapidement méconnaissables. Ces phénomènes se suivent et s'observent parfaitement au microscope en prélevant successivement des gouttes d'exsudat au point de l'injection et de l'afflux leucocytaire. De même toute autre cellule, globule du sang, cellule hépatique, épithéliale, spermatozoïde, est phagocytée par le même mécanisme.

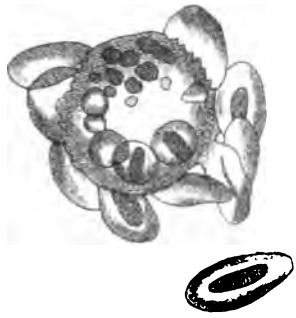


Fig. 85.
Macrophage phagocytant des globules rouges d'oie (METCHNIKOFF).

Les macrophages peuvent aussi absorber certains agents animés très résistants tels que le spirille d'Obermeyer, le bacille de Koch, les levures. Dans la peste (ROUX), dans la fièvre typhoïde (DEUTSCH) les bacilles sont englobés par les macrophages.

Dans la spirillose des oies, les parasites sont détruits dans la rate et la moelle des os par des mononucléaires (SAKHAROFF et CANTACUZÈNE). Le champignon de l'actimomycose est absorbé par les macrophages, et la lutte de ces cellules et du parasite aboutit à la formation de follicules et à l'évolution de l'actinomyces en forme de résistance (formes rayonnées, massues). Les grandes cellules lépreuses sont également des mononucléaires bourrées de bacilles de la lèpre. Dans la tuberculose, la lutte s'effectue d'abord par les polynucléaires, puis par des macrophages qui englobent à la fois les bacilles et les débris cellulaires; les cellules géantes du tubercule seraient pour METCHNIKOFF, ROUX et YERSIN, formées par la fusion des mononucléaires, et les cellules épithélioïdes seraient des macrophages isolés. METCHNIKOFF a montré que la cellule géante des tubercules du spermophile est formée par le bourgeonnement nucléaire des macrophages.

Ces macrophages peuvent être, soit les leucocytes mononu-

cléaires, soit les cellules endothéliales (capillaires du foie, ROUX et YERSIN).

b. *Microphages.* — La plupart des parasites de petite dimension sont absorbés et détruits par les *leucocytes polynucléaires neutrophiles*. Comme dans le cas précédent il y a d'abord absorption des microbes par les microphages, puis destruction intra-cellulaire lorsque le leucocyte l'emporte sur l'agent infectieux. BORDET a suivi minutieusement les diverses phases de la phagocytose dans le péritoine de cobayes inoculés avec des streptocoques. Si le microbe est peu virulent, tous ces microbes sont englobés dans les leucocytes et finissent par disparaître. Si au contraire les streptocoques sont très virulents, ou très nombreux, on voit que, malgré l'action d'un grand nombre de polynucléaires, un certain nombre de microbes résistent, ne sont pas englobés ni détruits, et finissent par pulluler et entraîner l'infection généralisée et la mort. La phagocytose peut aussi s'observer au microscope, en examinant une goutte d'exsudat de l'animal inoculé et contenant des leucocytes et des microbes; à l'étuve à + 38° on voit les leucocytes se charger peu à peu de bacilles jusqu'à en être bourrés.

La phagocytose est surtout intense chez les animaux réfractaires à un microbe, ou chez ceux qui ont acquis une résistance spéciale pour l'immunisation, et enfin lorsque les microbes infectants ne sont ni trop virulents, ni trop abondants. M. BOUCHARD l'a observée chez des lapins vaccinés avec le bacille pyocyanique; GRUBER, METCHNIKOFF avec le vibrion cholérique chez des cobayes réfractaires, etc...

3° **Mécanisme intime de la phagocytose.** — C'est le point le plus intéressant de la doctrine de METCHNIKOFF et ses élèves, mettant en relief l'analogie entre la phagocytose chez l'homme et la digestion intracellulaire par les ferments chez l'amibe.

a. *Preuve de ferments diastatiques.* — En laissant macérer dans l'eau salée des organes très riches en leucocytes mononucléaires (ganglions) on obtient des extraits de macrophages qui ont sur les cellules étrangères (globules rouges d'oie par exemple) une action destructive analogue à celle qui se passait dans le phago-

cyte lui-même (METCHNIKOFF). Les extraits préparés avec d'autres organes : foie, reins, ovaire, testicule, cerveau, n'ont pas la même action. De même GENGOU a fait agir sur des bactéries des extraits de microphages et de macrophages; seuls les extraits de polynucléaires auraient une action destructive sur les bactéries.

Il y aurait donc dans les phagocytes des ferments digestifs dont on pourrait observer l'action *in vitro* comme *in vivo*; ces ferments seraient de nature diastasique et détruits à + 55°. Ils appartiendraient au groupe des trypsines intestinales et de l'amibo-diastase. METCHNIKOFF appelle ces ferments *cytases* et distingue une *macrocytase* (pour la digestion des éléments figurés volumineux) et une *microcytase* (pour la digestion des microbes). EHRLICH, MORGENROTH, NEISSER adoptent cette distinction, tandis que BÜCHNER soutient l'unité de ces ferments diastasiques et pour lui il n'y aurait qu'une cytase correspondant à la substance qu'il a découvert dans les sérums et à laquelle il donne le nom d'*alexine* (voir plus loin p. 880).

b. *Rôle du fixateur ou de la sensibilisatrice.* — Mais le ferment précédent (cytase ou alexine) ne pourrait agir sur les corps à digérer que grâce à l'intervention d'un second ferment appelé *fixateur* ou *sensibilisatrice*. Le rôle de ce dernier serait de se fixer sur les cellules ou microbes de façon à les imprégner et à jouer le rôle d'un mordant, les rendant *sensibles* à l'action de la cytase, de telle sorte que celle-ci ne peut *se fixer* sur le corps étranger que par l'intermédiaire de ce second ferment, (d'où les noms pour celui-ci de fixateur ou sensibilisatrice).

La sensibilisatrice seule n'a pas d'action sur le corps étranger; de même l'alexine seule ne peut exercer son action destructive; il faut l'action combinée de ces deux substances, l'une préparant le terrain et l'autre agissant ensuite pour que la destruction phagocytaire s'accomplisse. Les caractères distinctifs de la sensibilisatrice sont d'être plus résistantes à la chaleur que l'alexine (elle n'est détruite qu'à 64°-65°) et surtout d'être *spécifique*, c'est-à-dire de n'agir que sur certaines cellules, de telle sorte qu'il y aurait autant de sensibilisatrices que de corpuscules digérés par les microphages. Il y aurait des sensibilisatrices spéciales pour les macrophages aussi bien que pour les microphages, ayant une

action spécifique par exemple sur les hématies (hémo-sensibilisatrices) sur les spermatozoïdes ou les cellules hépatiques (spermo-sensibilisatrices ou hépato-sensibilisatrices), etc...

La conception de ces deux ferments rapproche ainsi chez l'homme, la digestion intra-cellulaire dans la phagocytose de la digestion extra-cellulaire intestinale où nous voyons également deux ferments entrer en jeu : la trypsine (analogue à l'alexine) qui dissout la fibrine, et l'entérokynase (analogue à la sensibilisatrice) qui, incapable d'agir seule, renforce considérablement l'activité de la diastase trypsique.

La preuve de l'existence dans les leucocytes d'une sensibilisatrice est très délicate. Nous verrons que cette sensibilisatrice existe dans le sérum sanguin à côté de l'alexine (p. 881). Metchnikoff s'appuie sur cette preuve de l'existence de la sensibilisatrice dans les sérums pour conclure qu'elle provient des leucocytes, qu'elle se répand surtout après destruction de ceux-ci et que par conséquent elle existait précédemment à leur intérieur. La démonstration n'est donc qu'indirecte et il n'est pas prouvé que la sensibilisatrice, dont le rôle a été mis en évidence d'abord et surtout dans les sérums et non dans les leucocytes, agisse à l'intérieur de ceux-ci pour coopérer à la digestion phagocytaire ; c'est cependant fort probable d'après tout ce qui précède.

4° Rôle de la phagocytose. — Pour Metchnikoff la phagocytose s'exerçant par le mécanisme précédent jouerait le rôle essentiel dans les processus de défense de l'organisme et dans l'immunité. Les leucocytes seraient ainsi des cellules mobiles chargées de se transporter partout où un corps, une cellule, un microbe étranger menacent l'intégrité de l'organisme, et de détruire ces ennemis par le phénomène de la digestion intra-cellulaire. Cette défense existerait à l'état normal mais se rencontrerait surtout dans les cas d'immunité naturelle, c'est-à-dire chez les animaux qui présentent une résistance spéciale vis-à-vis de certains corps étrangers et surtout de certains agents infectieux. Cette défense phagocytaire serait portée au maximum dans les cas d'immunité acquise : celle-ci serait due surtout à l'exaltation de la puissance phagocytaire, « à l'éducation

phagocytaire ». Cette excitation de la phagocytose pourrait être d'ordre spécifique ou d'ordre banal. Elle est spécifique lorsque elle s'exerce vis-à-vis d'un agent spécifique, un microbe par exemple. Dans l'immunité acquise, par une maladie ou par des injections répétées chez l'animal du microbe infectant, les phagocytes acquerraient plus de sensibilité et plus d'activité pour lutter contre ces éléments spécifiques, et notamment leurs diastases digestives se développeraient dans un sens spécifique. Cette spécificité de l'excitation phagocytaire s'expliquerait surtout par le développement des sensibilisatrices qui sont, comme nous l'avons vu, étroitement spécifiques, tandis que la cytase ou alexine ne serait pour ainsi dire augmentée que de quantité et non de qualité ; l'augmentation des sensibilisatrices intra leucocytaires expliquerait d'ailleurs à elle seule l'exagération de la phagocytose spécifique dans l'immunité; mais ce dernier point n'est pas démontré pour les phagocytes comme il l'est pour les sérums.

Il semble que l'activité plus grande de la phagocytose dans l'immunité soit due surtout, dans la théorie de Metchnikoff, à une stimulation générale laquelle peut être d'ailleurs d'ordre banal. Toute une série de corps non spécifiques augmenterait la puissance phagocytaire et déterminerait l'immunité. L'injection de sérum de cheval normal préserve le cobaye contre l'infection péritonéale par le bacille typhique (Franck, Pfeiffer, Chantemesse et Widal) ; le sérum humain, le bouillon injecté dans le péritoine du cobaye le préserve de même contre le vibrion cholérique (Issaeff), contre le streptocoque (Bordet) ; cette immunité banale ne se continuerait d'ailleurs que pendant un temps assez court. De même certains microbes peuvent vacciner contre d'autres, contre le charbon (Pasteur) ; la bactéridie charbonneuse ne produit pas d'effets pathogènes si on a au préalable inoculé du bacille pyocyanique (Bouchard).

§ 2. — Leucocytoses

Les variations de nombre et de forme des leucocytes ont été très étudiées depuis que l'on a attribué aux globules blancs une

importance capitale dans les phénomènes d'inflammation et de défense de l'organisme.

A) — Généralités

On entend par *leucocytose* l'état et les variations du *nombre* et de la *qualité* des globules blancs du sang. La *leucocytose locale* est celle qui est étudiée, non dans le sang, mais dans un point particulier de l'organisme, par exemple dans les séreuses; nous avons vu son importance comme acte préparateur de la phagocytose, par exemple dans le péritoine (voir p. 785); nous ne nous occuperons ici que des *leucocytoses générales*, c'est-à-dire sanguines. On peut distinguer les leucocytoses au point de vue du *nombre des leucocytes*, *de leur qualité* et enfin *de la cause* qui en produit les variations.

1° **Nombre des globules blancs.** — Le nombre des globules blancs du sang varie avec l'âge, l'espèce, etc. Chez l'homme adulte le sang contient environ 7.000 globules blancs par millimètre cube, c'est-à-dire 1 p. 400 globules rouges; ce chiffre varie selon les sujets et les hématologistes donnent souvent des chiffres variant de 6.000 (H. Hayem) à 8.500 (Limbeck); le chiffre peut varier aussi avec l'appareil de numération.

D'après cela il y a *hyperleucocytose* lorsque le nombre s'élève d'une façon notable au-dessus du chiffre normal, c'est-à-dire à partir d'environ 9 à 10.000; l'hyperleucocytose peut aller jusqu'à 70.000 et plus; on a coutume d'appeler leucémie une augmentation de globules blancs supérieure à ce chiffre; mais il y a des leucémies dont le chiffre est inférieur et des leucocytoses dont le chiffre est supérieur à 70.000. Il y a *hypoleucocytose* lorsque le chiffre s'abaisse notablement au-dessous de la normale.

2° **Variétés des globules blancs.** — Les *variétés* de globules blancs sont les suivantes :

a. *Leucocytes mononucléaires non granuleux.* — Ces mononucléaires comprennent: 1° les *lymphocytes*, à peine plus volumineux qu'un globule rouge, à noyau arrondi occupant presque

toute la cellule et entouré d'une très mince couche de protoplasma; 2° les *mononucléaires moyens* qui ne diffèrent des précédents que par leur taille et la plus grande abondance du protoplasma périnucléaire; 3° enfin les *gros leucocytes mononucléaires*, beaucoup plus volumineux, de 15 à 20 millimètres de diamètre, à noyau vésiculeux ovale, ou arrondi, occupant à peine la

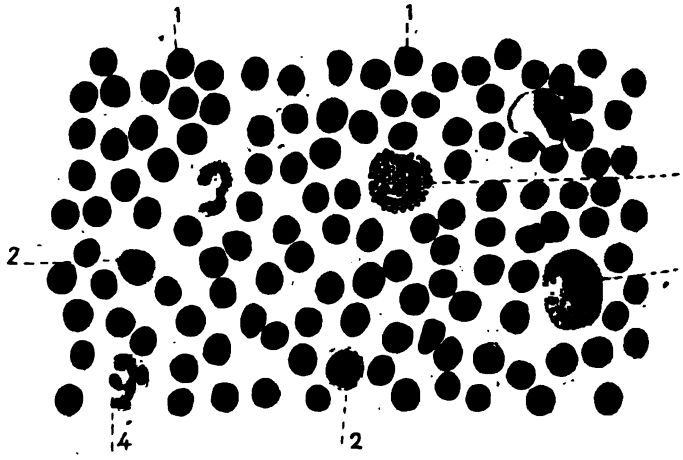


Fig. 86.

Globules du sang normal (demi-schématique).

1, globules rouges. — 2, lymphocytes. — 3, grand mononucléaire. — 4, polynucléaire 5, éosinophile.

moitié de la cellule dont le reste est constitué par un protoplasma abondant difficilement coloré.

b. *Leucocytes polynucléaires granuleux.* — Caractérisés par un noyau découpé ou segmenté et par des granulations existant dans le protoplasma; ils comprennent trois variétés : 1° les *leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles* qui constituent la grande majorité des leucocytes du sang, de 11 μ environ, à noyau très découpé ou formé de boules chromatiques reliées par de minces filaments et affectant les figures les plus variées, et à protoplasma bourré de granulations qui ne sont

colorées que par un mélange de couleurs acides et basiques (granulations neutrophiles; 2° des *polynucléaires à granulations acidophiles* ou *éosinophiles*, plus grands que les précédents, à noyau analogue à celui du neutrophile ou formé par deux ou trois masses chromatiques arrondies, et à granulations protoplasmiques ne se colorant que par les couleurs acides et notamment par l'éosine qui leur donne une teinte rouge vif très caractéristique; 3° des *polynucléaires à granulations basophiles* ou *mastzellen* (EHRLICH), bien moins importants que les précédents à cause de leur petit nombre dans le sang normal.

c. *Formes de transition.* — Elles se placent entre les mononucléaires non granuleux et les polynucléaires granuleux; il faut y joindre certains éléments sur la nature et l'origine desquels l'accord n'est pas encore fait.

Les divergences sont également très grandes sur l'*origine* de ces différentes formes. On admet en général avec EHRLICH que les leucocytes granuleux (polynucléaires) proviennent de la moelle des os, et les mononucléaires non granuleux des organes lymphoïdes, rate et ganglions.

3° Proportions des diverses formes. — Le *nombre* de ces différentes variétés pour 100 globules blancs est le suivant :

Polynucléaires neutrophiles. . . .	62 à 72 p. 100
Mononucléaires.	28 à 38 —
Lymphocytes.	20 à 30 —
Eosinophiles	1 à 4 —
Mastzellen	0,25 à 0,40 —

Ces chiffres sont les nombres extrêmes donnés par les différents auteurs : EHRLICH, JOLLY, HAYEM. LEREDDE et BEZANÇON, DA COSTA.

A l'état normal il y a un *équilibre leucocytaire* caractérisé par la proportion constante entre ces différentes formes; à l'état pathologique, outre les variations du nombre total des leucocytes, il y a le plus souvent rupture de l'équilibre et des rapports des différentes formes entre elles. On peut regarder comme état pathologique tous les cas où il y a chez l'adulte, dans la circu-

lation, plus de 70 p. 100 ou moins de 60 p. 100 de polynucléaires, plus de 40 ou moins de 30 p. 100 de mononucléaires et, pour les éosinophiles, absence complète ou plus de 4 p. 100 (LEREDDE et BESANÇON).

En pratique on distingue surtout les leucocytoses : polynucléaires, mononucléaires et éosinophiles pouvant être caractérisées chacune dans l'hyper ou l'hypo-leucocytose.

B) — LEUCOCYTOSES PHYSIOLOGIQUES

Les variations physiologiques du nombre des leucocytes sont indispensables à connaître pour apprécier les variations pathologiques.

1° Age. — Les recherches de HAYEM, RIEDER, J. COURMONT et MONTAGARD, DA COSTA, ont montré que le sang du nouveau-né renferme plus de globules blancs que celui de l'adulte (18.000 pendant les premiers jours); il peut être encore de 14 à 20.000 leucocytes vers l'âge de huit mois, puis de 8 ou 10.000 un peu plus tard. Le plus important est que la formule leucocytaire est inverse de celle de l'adulte; chez le nouveau-né il y aurait seulement 20 p. 100 de polynucléaire, puis 40 p. 100 vers cinq mois et 50 p. 100 vers trois ans. De un à douze ans, on trouve environ 50 p. 100 de polynucléaires (J. COURMONT MONTAGARD), les mononucléaires sont constitués surtout par des lymphocytes qui sont en somme quatre à cinq fois plus nombreux que chez l'adulte; il y a aussi augmentation des éosinophiles jusqu'à 7 p. 100.

Chez le vieillard la différence avec l'adulte consisterait dans une légère augmentation des polynucléaires (JOLLY).

2° Digestion. — La leucocytose digestive a été très discutée : on admet en général qu'il y a hyperleucocytose et hyperpolynucléose pendant la période digestive (VIRCHOW, POHL, LIMBECK, MULLER). La nature des aliments semble avoir une grosse importance soit chez l'homme, soit chez le chien. L'alimentation albuminoïde serait celle qui donne le maximum d'hyperleucocytose (HORBACKZEWSKI, POHL, REINERT, RIEDER, COT). Le régime lacté

produit une hyperleucocytose avec polynucléose (ACHARD et LOEPER). Ces variations sont plus marquées chez l'enfant et le jeune homme que chez l'adulte, et manquent souvent chez les malades qui ont des troubles fonctionnels du tube digestif; cependant dans la fièvre typhoïde qui détermine une hypoleucocytose générale, la leucocytose digestive serait très marquée. La pathogénie de ces variations est encore obscure; elles sont certainement liées à l'activité physiologique de l'intestin et aux phénomènes de circulation générale liés à la digestion. Comme le maximum des variations a lieu l'après-midi après le principal repas, VON JAPHA émit l'hypothèse qu'elle ne tenait pas tant au fait de la digestion qu'à une élévation normale du nombre des leucocytes pendant l'après-midi et qui correspondrait au phénomène bien connu du maximum de vitalité de l'organisme à ce moment de la journée (voir p. 1064); en effet dans le jeûne, les mêmes variations leucocytaires journalières seraient observées, il y aurait une sorte de courbe régulière des leucocytes dans les vingt-quatre heures. Cette opinion est intéressante mais très discutée (voir thèse de COT, Lyon 1904).

3° **Fatigue.** — Tout ce qui s'accompagne d'exercice musculaire et surtout de fatigue augmenterait le nombre des leucocytes et des globules rouges, d'après les expériences de HAWK. De même le massage, l'hydrothérapie augmentent la leucocytose mais on peut se demander s'il ne s'agit pas dans ces cas de modifications de la circulation périphérique et non d'une augmentation de nombre absolu des globules.

4° **Grossesse et accouchement.** — L'augmentation des leucocytes s'observe surtout dans les six derniers mois, elle augmente jusqu'à l'accouchement et est plus fréquente et plus intense chez les primipares.

Au moment du travail, on aurait une leucocytose variant de 10.000 à 25.000 surtout lorsqu'il y a augmentation et durée anormale de l'accouchement. Après l'accouchement, les leucocytes reviennent rapidement à la normale. Ce sont surtout les polynucléaires qui augmentent le chiffre total.

Il est important de connaître ces faits, qui sont en rapport avec la fatigue et les modifications vasculaires de la grossesse et de l'accouchement, pour ne pas les rapporter à des causes pathologiques.

Pendant les suites de couches, les modifications leucocytaires indiquent au contraire une complication. Toute infection puerpérale se traduit alors par une hyperleucocytose plus ou moins élevée, qui peut aller jusqu'à 25.000 et plus, avec polynucléose considérable (85 à 95 p. 100), disparition des éosinophiles, hypoglobulie rouge (souvent au-dessous de 1 million) lorsque l'infection est grave.

5° Action des irritations cutanées, des variations thermiques, etc. — Toute irritation, même aseptique, de la peau, des muqueuses peut amener une certaine leucocytose polynucléaire, d'ailleurs faible et passagère : massage, vésicatoire, friction, faradisation d'un nerf (J. Lépine). Des irritations plus profondes, telles que des opérations aseptiques sont suivies d'hyperleucocytose polynucléaire disparaissant en quelques jours (White, Maxon King), allant jusqu'à 16.000 et jusqu'à 85 p. 100 de polynucléaires. Schultze avait observé que l'incision absolument aseptique du péritoine chez le chien peut amener une leucocytose de 54.000. La connaissance de ces faits évitera de rattacher à une complication une hyperleucocytose passagère après une opération.

Tout ce qui entraîne une stase périphérique avec vaso-dilatation entraîne aussi localement une hyperleucocytose avec polynucléose (Rey, Stienon, Nicolas et Paul Courmont, Bize). Le refroidissement des extrémités où l'on fait ordinairement la prise du sang pour compter les leucocytes peut avoir une grande influence sur le chiffre de ceux-ci et conduire à des erreurs d'origine locale; par exemple chez les typhiques soumis à l'action du bain froid, chez des lapins dont les oreilles sont exposées à des variations de température ou de vaso-dilatation très grande surtout par l'irritation produite précisément par les piqûres des prises du sang. Ce sont là des notions importantes et des causes d'erreurs dont il faut soigneusement tenir

compte en pratique (CHANTEMESSE, NICOLAS et PAUL COURMONT).

L'action générale de la chaleur ne paraît pas suffisante pour faire varier l'équilibre leucocytaire (expérience de VINCENT sur des cobayes mis à l'étuve à 41°). Il ne semble donc pas que ce soit l'hyperthermie par elle-même qui détermine les variations leucocytaires que nous allons étudier.

C) LEUCOCYTOSES PATHOLOGIQUES

Ce sont les plus importantes au point de vue de la pathologie générale et des applications pratiques, diagnostiques et pronostiques, que nous étudierons avec les différentes maladies. Nous distinguerons les maladies qui donnent de l'hyperleucocytose habituelle avec polynucléose ou mononucléose, et celles qui donnent de l'hypoleucocytose.

1° Infections aiguës avec hyperleucocytose et polynucléose. — Ce sont les plus nombreuses et les mieux étudiées.

A. SUPPURATIONS. — Dans tous les cas de suppuration chaude, quelle que soit sa localisation, on trouve en général une augmentation des leucocytes (de 15 à 20.000 jusqu'à 40 et 70.000) et surtout des polynucléaires (jusqu'à 80 p. 100 et plus); on voit aussi apparaître des leucocytes à granulations iodophiles. Ces modifications sont parfois absentes lorsqu'il y a enkystement de la suppuration ou lorsque le pus devient stérile. Les plus fortes leucocytoses se voient dans la suppuration des séreuses (VAQUEZ et LAUBRY).

Les *applications diagnostiques* sont intéressantes : pour confirmer le diagnostic d'un abcès soupçonné (grand abcès du foie, abcès du cerveau, etc.), pour suivre les variations d'une suppuration reconnue, par exemple l'extension ou l'enkystement d'une suppuration pelvienne; l'augmentation de la leucocytose indique la continuation du processus suppuratif, et sa diminution ou sa disparition indiquent au contraire l'enkystement ou la résolution de l'abcès.

Dans l'*appendicite*, les applications de l'étude de la leucocytose ont été très étudiées par HAYEM et PARMENTIER, LOEPER,

Kurchmann, Da Costa, Sonnenburg, Cazin, etc. La leucocytose est légère ou absente dans l'appendicite catarrhale simple c'est-à-dire dans les formes médicales non susceptibles d'opération; elle est intense au contraire (au-dessus de 25.000) lorsqu'il y a abcès, péritonite généralisée ou gangrène de l'appendice. Lorsqu'il y aura hésitation sur la nature de l'affection, la leucocytose permettra d'écarter le diagnostic d'affection douloureuse sans suppuration (entéralgie, névralgie abdominale); cependant la leucocytose existe aussi au moins transitoirement dans les coliques hépatiques, néphrétiques et saturnines ; elle existe aussi naturellement dans les affections abdominales suppurées autres que l'appendicite. Il faut savoir aussi que la leucocytose peut être absente ou très légère dans certains cas d'appendicite foudroyante et lorsque l'abcès s'est enkysté. Après l'opération, lorsque le pus est complètement évacué, le chiffre des leucocytes revient rapidement à la normale; s'il y a continuation de la suppuration ou péritonite, la leucocytose persiste. En somme, dans l'appendicite l'étude de la leucocytose peut servir, soit à faire pencher le diagnostic en faveur d'une collection purulente ou d'une péritonite, soit, une fois le diagnostic posé, à suivre la marche et l'évolution des lésions. L'étude suivie de la courbe leucocytaire peut avoir une plus grande importance que celle de la température et parfois une élévation progressive et constante de la courbe leucocytaire a conduit aux diagnostics de suppuration beaucoup mieux que celle de la température (Cazin).

B. Septicémies et pyémies. — Ici l'hyperleucocytose existe encore mais moins constante que dans les suppurations localisées et l'on pourrait même parfois observer de l'hypoleucocytose. Dans l'endocardite maligne l'hyperleucocytose est très variable et sans grande signification ; de même dans les infections par microbe anaérobie : gangrène pulmonaire, phlegmon gazeux, infection puerpérale putride (Loeper).

C. Pneumonie. — Les travaux de Rieder, Turck, Loeper ont montré que la formule à peu près constante est une hyperleucocytose élevée pouvant aller de 20.000 à 40.000 et même beau

coup plus et une polynucléose intense (jusqu'à 90 et 95 p. 100). Cette hyperleucocytose manquerait dans les formes typhoïdes (Hayem et Gilbert). Le maximum de la leucocytose est au début et un peu avant la défervescence fébrile. L'abaissement de la courbe leucocytaire se fait très rapidement et à la façon d'un phénomène critique, suivant la marche de la température dans

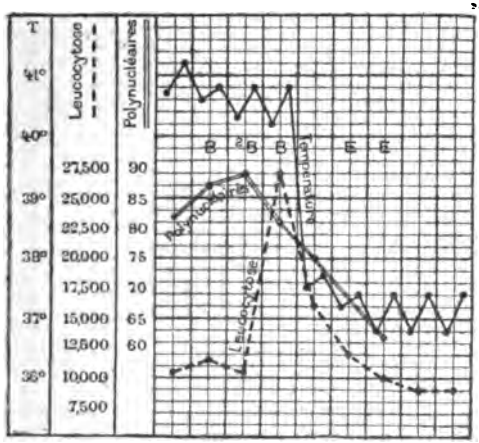


Fig. 87.

Pneumonie à résolution rapide (Loeper).

Courbes comparées de la température, de la leucocytose totale et polynucléaire.

les cas de guérison rapide (fig. 87) ; au contraire, dans les cas à résolution lente la courbe des polynucléaires ne baisse que par décharges successives (Loeper) et comme la température. Dans les cas mortels l'hyperleucocytose et surtout la polynucléose seraient exagérées; une polynucléose de 85 p. 100 serait d'un bon pronostic, tandis qu'elle s'élève jusqu'à 95 p. 100 dans les cas mortels (fig. 88) et lorsqu'il y a transformation purulente de l'exsudat. Lorsque malgré la chute de température la polynucléose persiste, cela indique souvent une rechute (Chauffard).

D. Erysipèle. — Chantemesse et Rey ont étudié spécialement

cette maladie. La leucocytose est faible : 7 à 8.000 dans les cas légers, 12 à 20.000 dans les cas graves (HAYEM). La courbe leucocytaire suit la courbe thermique, mais son abaissement peut souvent être le premier en date. L'augmentation leucocytaire est

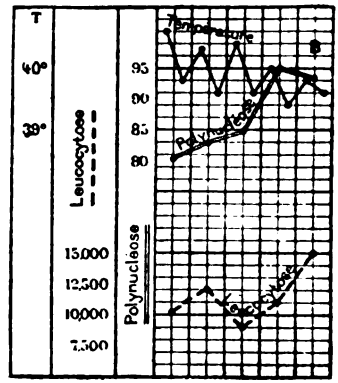


Fig. 88.
Pneumonie mortelle (LŒPER).
Courbes comparées de la température, de la leucocytose totale et polynucléaire.

due à la polynucléose excessive comme dans la pneumonie (jusqu'à 92 p. 100). L'abaissement du chiffre des polynucléaires concorde avec la guérison; l'absence d'abaissement des polynucléaires ou l'ascension brusque indique une rechute et se voit surtout dans les formes à poussées successives ; celles-ci peuvent donc être prévues d'après la marche des polynucléaires. A la convalescence, la formule leucocytaire est inverse de celle de la maladie, les polynucléaires diminuent et les lymphocytes augmentent proportionnellement (fig. 89).

E. DIPHTÉRIE. — Les recherches anciennes (BOUCHUT, QUINQUAUD) et modernes (GABRITCHEWSKY, BRESDEKA, GILBERT) indiquent l'hyperleucocytose comme constante ; pour la plupart des auteurs, cette hyperleucocytose est faible (10 à 15.000) dans les formes

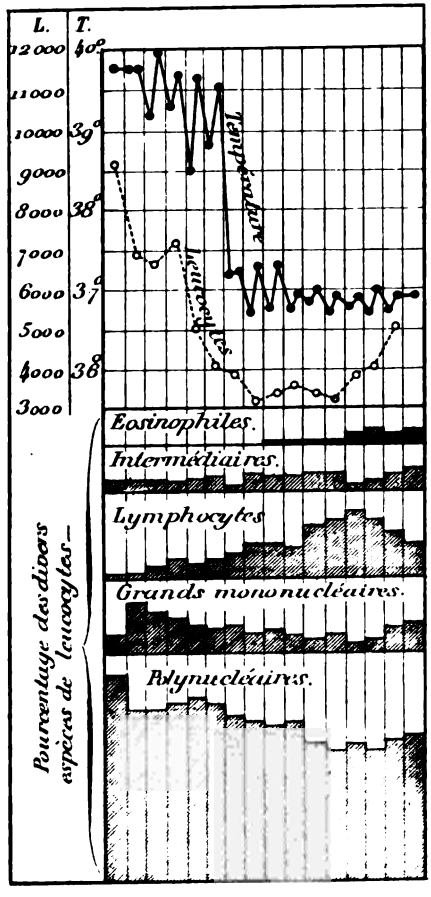


Fig. 89.

Erysipèle à guérison rapide (CHANTEMESSE et REY).

Courbes comparées de la température et de la leucocytose ; en noir, échelle de pourcentage des diverses espèces de leucocytes.

simples et beaucoup plus élevées dans les formes mortelles et

surtout compliquées. Il semble qu'une augmentation légère est d'un bon pronostic, tandis qu'une augmentation considérable ou l'absence complète d'hyperleucocytose est d'un pronostic fatal. Ce sont surtout les polynucléaires qui sont en excès, ils peuvent atteindre 70 p. 100 chez l'enfant et 85 p. 100 chez l'adulte (BRESDEKA). Cette polynucléose peut persister plusieurs jours

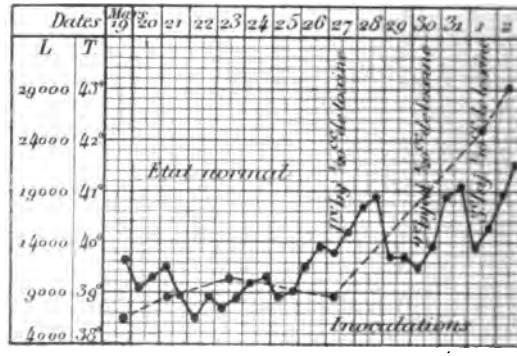


Fig. 90.

Hyperleucocytose chez le lapin après des injections successives de petites doses de toxine diphtérique (J. NICOLAS et P. COURMONT).

après la chute de température; à ce moment on voit apparaître les mononucléaires et les éosinophiles; ces derniers, précoces dans les formes légères, ne réapparaissent pas dans les formes graves.

Dans la diphtérie expérimentale et les injections chez l'animal de toxine diphtérique, les résultats varient avec la dose de toxine employée. Voici ceux de NICOLAS et PAUL COURMONT. Dans l'intoxication massive il y a : ou bien absence d'hyperleucocytose ou hyperleucocytose extrêmement élevée; dans l'intoxication lente il y a presque toujours une hyperleucocytose moyenne, progressive si la mort survient, et avec oscillation si la survie est plus grande; il semble donc qu'une hyperleucocytose moyenne traduise une réaction de défense de l'organisme (fig. 90).

On a cherché l'action sur la leucocytose des injections de

sérum anti-diphtérique. Pour BESREDKA le sérum augmente les leucocytes et les polynucléaires dans les cas qui guérissent; dans les cas graves il n'y a pas d'hyperleucocytose et chez l'enfant la polynucléose reste inférieure à 50 p. 100; il y aurait donc un pronostic à tirer de ces constations. SIMON a obtenu les mêmes résultats, mais PARIS a obtenu au contraire une hypoleucocytose progressive et rapide dans les cas qui guérissent. Il faut tenir compte sans doute des différences dans les conditions de l'observation.

F. RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU. — Ici l'hyperleucocytose étudiée par TURCK, STIENON, REINERT, RIEDER, etc., est peu intense, ne dépassant guère 15.000 (ACHARD et LOEPER); mais les complications séreuses ou viscérales peuvent amener les chiffres de 20 et 25.000 et dans ce cas avec augmentation des polynucléaires (75 à 85 p. 100) et diminution des lymphocytes. Les éosinophiles, absents au début, apparaissent à la période d'état et augmentent considérablement à la convalescence (jusqu'à 10 et 13 p. 100) TURCK a constaté une éosinophilie abondante surtout dans les formes curables.

Dans les pseudo-rhumatismes blennorragiques, streptococciques on observe souvent aussi la polynucléose (LOEPER).

G. SCARLATINE. — Là encore l'hyperleucocytose est la règle et peut s'élever jusqu'à 40.000 dans les cas graves; elle atteint son maximum deux ou trois jours après l'éruption et ne disparaît que vingt jours après environ. Dans les cas légers, ces modifications peuvent manquer. L'augmentation porte surtout sur les polynucléaires (85 à 98 p. 100). Les éosinophiles ne disparaissent pas du sang comme dans beaucoup d'infections et s'élèvent rapidement au bout de quelques jours jusqu'à 10 et 15 p. 100 pour diminuer ensuite, mais restant au-dessus de la normale pendant une vingtaine de jours. Dans les cas graves, on observe une polynucléose excessive (plus de 95 p. 100) et une diminution progressive et même la disparition des éosinophiles.

H. RAGE. — Les travaux de JULES COURMONT et LESIEUR ont mis en évidence une hyperleucocytose avec polynucléose considérable (jusqu'à 98 p. 100) aussi bien chez l'homme que chez les

animaux rabiques. Cette formule est des plus importantes pour le diagnostic chez l'homme dans les cas douteux.

Dans le traitement anti-rabique, NICOLAS a observé des modifications leucocytaires et une formule analogue.

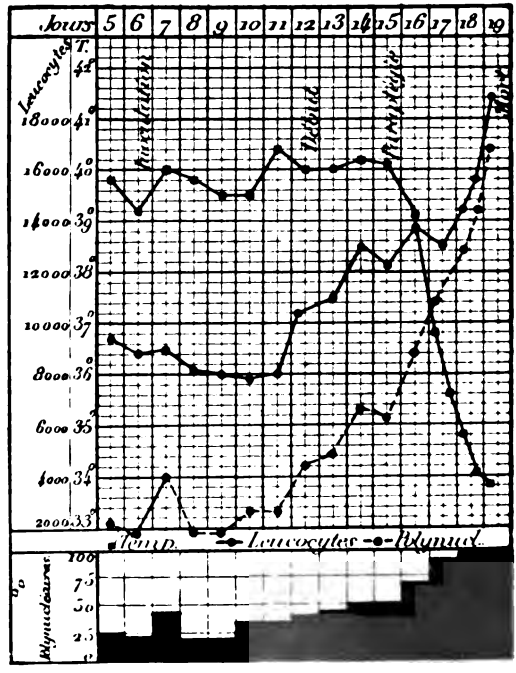


Fig. 91.

Rage humaine (J. COURMONT et LESIEUR).

Courbes d'hyperleucocytose totale et polynucléaire ; en noir, échelle du pourcentage des polynucléaires.

I. MALADIES DIVERSES. — On a encore signalé l'hyperleucocytose polynucléaire dans la méningite cérébro-spinale épidémique (TURCK, LOEPER), dans la grippe compliquée (CHANTEMESSE), dans le choléra, dans la peste (augmentation extraordinaire jusqu'à

110 et 200.000 avec disparition des éosinophiles), dans le charbon (CHAUFFARD et BOIDIN), dans la morve, etc.

2° Infections aiguës avec hyperleucocytose et mononucléose. — Cette formule d'augmentation des leucocytes portant surtout sur les mononucléaires est des plus importantes pour le diagnostic car elle n'existe que dans un petit nombre de maladies bien déterminées.

A. VARIOLE, VACCINE. — On avait observé une hyperleucocytose générale pouvant atteindre 35.000 dans la variole (BROUARDEL, HAYEM, PICK, etc.) mais ce sont surtout les travaux de J. COURMONT et MONTAGARD, puis, quelque temps après, ceux de E. WEIL qui ont caractérisé la formule leucocytaire de la variole. L'hyperleucocytose est caractérisée ici par la prédominance des mononucléaires et surtout des formes grandes et moyennes au détriment des polynucléaires et des lymphocytes. Les polynucléaires basophiles et éosinophiles sont en proportion variable, tandis que ce sont les polynucléaires neutrophiles qui diminuent d'environ 30 p. 100, de telle sorte qu'on a la proportion tout à fait remarquable de 58 à 60 p. 100 de mononucléaires pour environ 40 p. 100 de polynucléaires.

Les grands mononucléaires renferment des formes anormales dont certaines sont des cellules volumineuses et pâles signalées d'abord par J. COURMONT et MONTAGARD, et que WEIL a spécifié ensuite être des cellules de TURCK, des plasmazellen, des mononucléaires à granulations. Quoi qu'il en soit, l'examen du sang sur lame sèche et après coloration à l'éosine hématéine ou au triacide d'EHRLICH, permet de fixer un diagnostic hésitant grâce à la prédominance des mononucléaires et à l'apparition des formes anormales de ceux-ci.

La formule ne change pas dans la variole suppurée au moment de la suppuration, ce qui prouve que celle-ci est bien due au processus variolique et non à une infection secondaire. Au contraire lorsque surviennent des complications et notamment des suppurations secondaires au moment de la convalescence, il y a modification du sang et augmentation des polynucléaires.

Dans la variole hémorragique la formule ne change pas, mais les leucocytes mononucléaires granuleux seraient plus abondants. On voit donc que la formule sanguine permet encore de rapporter à la maladie elle-même ou à ses complications ce qui revient à l'une ou aux autres.

Dans la *varioloïde* la formule est la même.

Dans la *vaccine* les modifications globulaires sont analogues à celles de la variole d'après HENRIQUEZ et SICART, J. COURMONT et MONTAGARD.

B. VARICELLE. OREILLONS. — L'hématologie de la varicelle étudiée par NOBÉCOURT et MERKLEN est inconstante, mais il y a le plus souvent diminution des polynucléaires, des éosinophiles, et augmentation des mononucléaires.

Dans les oreillons il y aurait également mononucléose (30 à 60 p. 100) et hyperleucocytose modérée (8 à 13.000 pour SACQUERÉE).

3° Infections avec hypoleucocytose. — Nous parlerons des plus étudiées, la fièvre typhoïde et la malaria.

A. FIÈVRE TYPHOÏDE. — Tous les auteurs ont signalé une hypoleucocytose ou leucopénie pendant la plus grande partie de la maladie (HAYEM, RIEDER, etc.). La formule exacte a été étudiée surtout par STIENON, CHANTEMESSE et MILLET et par PAUL COURMONT et BARBAROUX. CHANTEMESSE et MILLET ont signalé trois périodes : pendant les premiers jours il y a hypoleucocytose avec diminution des lymphocytes, disparition des éosinophiles, et avec augmentation en chiffre absolu des polynucléaires ; pendant le reste de la maladie, il y a diminution de tous les leucocytes sauf des grands mononucléaires qui augmenteraient ; enfin, à la convalescence, le retour à la normale est très lent pour le sang alors que les autres phénomènes morbides ont tous disparu : on constate au début de la convalescence la persistance de la diminution des polynucléaires, mais une augmentation des lymphocytes et surtout des grands mononucléaires et réapparition des éosinophiles, un peu plus tard les polynucléaires réapparaissent ; les grands mononucléaires tombent environ à 8 p. 100 et les

éosinophiles s'élèvent au-dessous de la normale. Pour ces auteurs

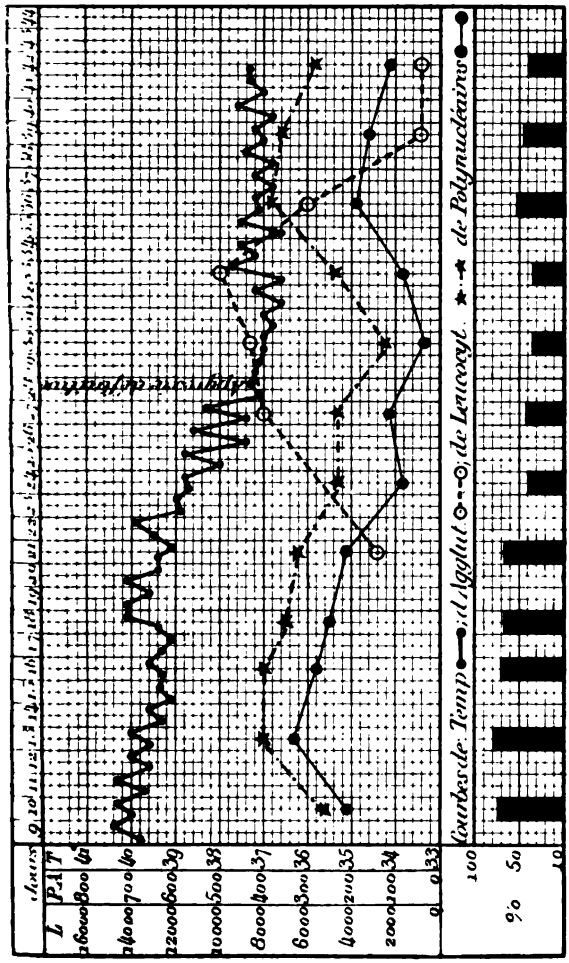


Fig. 92. — Fièvre typhoïde bénigne (PAUL COURMONT et BARBAROUX).

Courbes comparées de la température, de l'agglutination, de la leucocytose totale et polynucléaire; en noir, échelle de pourcentage des polynucléaires. On voit nettement, à la défervescence, s'abaisser le nombre des leucocytes et surtout des polynucléaires, et monter la courbe d'agglutination.

l'hypoleucocytose de la période d'état est d'autant plus forte que la maladie est plus grave.

Pour Paul Courmont et Barbaroux, d'après l'étude de la courbe comparée de la température, des phénomènes infectieux de la leucocytose totale et polynucléaire, et enfin du pouvoir agglutinant du sang, on peut établir les conclusions suivantes.

La formule leucocytaire de la fièvre typhoïde n'est pas absolument constante, les formes irrégulières et même certaines formes bénignes montrent une leucocytose différente de la moyenne; il faut donc être très réservé dans l'application diagnostique ou pronostique des courbes leucocytaires. Il y a cependant une formule moyenne la plus fréquente qu'on peut établir dans les formes moyennes et curables. Dans ces cas, on observe *a*) une hypoleucocytose de la période fébrile avec pourcentage des polynucléaires bien au-dessus de la normale (jusqu'à 80 p. 100 et plus) mais en raison de l'hypoleucocytose totale, le chiffre absolu des polynucléaires est lui-même diminué ; mais les lymphocytes le sont encore bien plus; *b*) à la convalescence il y a un abaissement à peu près constant, très considérable, de tous les leucocytes et surtout des polynucléaires, pendant les derniers jours de la défervescence et les premiers jours de la convalescence; à ce moment il y a donc inversion de la formule leucocytaire par rapport à la période fébrile puisque les lymphocytes augmentent alors que les polynucléaires diminuent; *c*) après quelques jours d'apyrexie, le retour à la normale se fait très lentement avec multiplication rapide des lymphocytes beaucoup plus que des polynucléaires. Dans les formes prolongées, avec rechute, ou irrégulières, la formule leucocytaire est bien plus variable, souvent avec grandes oscillations. La comparaison des courbes de leucocytose et d'agglutination, faite dans 18 cas, montre que très souvent, à la fin de la défervescence, la courbe agglutinante s'élève, au moment où s'abaisse au maximum la courbe de la leucocytose totale et des polynucléaires ; on serait tenté d'en conclure que la substance agglutinante se forme aux dépens des polynucléaires, mais le fait n'est pas constant. Il faut voir là une coïncidence des phénomènes critiques, abaissement des courbes thermique et leucocytaire avec élévation de la courbe agglutinante. Quant aux complications, elles modifient l'hypoleucocytose typhique et la changent en une hyperleucocytose

qui présente son maximum dans la pneumonie ou la broncho-pneumonie, dans la perforation intestinale, dans les suppurations et parfois les hémorragies. Une telle formule (hyperpolynucléose et hyperleucocytose) doit donc servir au diagnostic des complications, ou d'autres fois aider à éliminer le diagnostic de fièvre typhoïde ; cependant P. Courmont a vu des fièvres

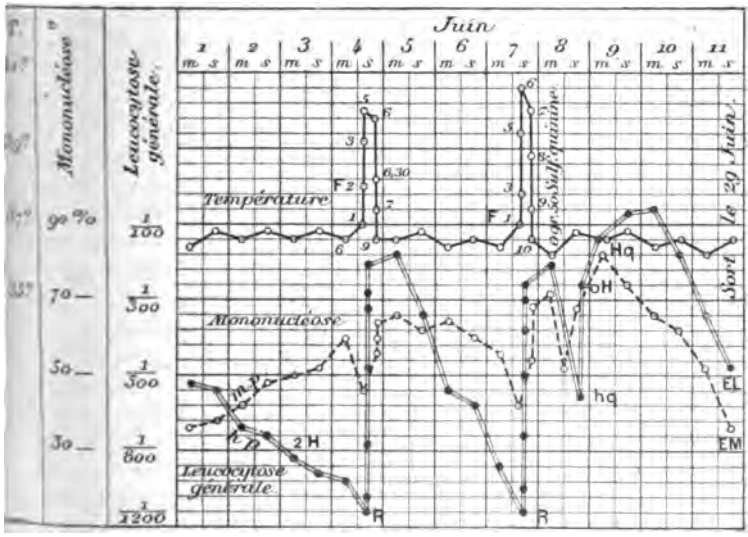


Fig. 93.

Leucocytose dans le paludisme. Type quarte (Billfet).

On voit nettement l'hypoleucocytose prémonitoire de l'accès, et l'hyperleucocytose mononucléaire accompagnant l'accès.

typhoïdes non compliquées s'accompagner parfois d'une hyperleucocytose constante ; d'autres fois une pneumonie peut par exception ne pas amener d'augmentation du chiffre des leucocytes ou même le diminuer.

En somme il y a de nombreuses exceptions à la formule la plus habituelle, mais, un clinicien exercé pourra tirer des conséquences intéressantes de l'étude de la courbe leucocytaire

en l'interprétant suivant les circonstances, comme on doit le faire pour tout symptôme et par exemple pour la courbe de température ou d'agglutination.

B. Malaria. — Les travaux de Turck, Kelsch, Vincent Bastianelli, etc. ont montré que l'anémie intense de la malaria s'accompagne presque toujours d'hypoleucocytose pendant les accès et entre les accès. L'étude la plus consciencieuse est celle de Bilo qui a décrit une formule hémoleucocytaire constante dans l'impaludisme et qui est la suivante. Deux ou trois jours avant l'accès, avant même l'apparition des parasites dans le sang, on observe une hypoleucocytose prémonitoire (fig. 93) ; puis au moment de l'accès le nombre des leucocytes augmente progressivement depuis le frisson jusqu'à la fin et même jusqu'au lendemain et au début de l'accès suivant ; si le type de fièvre est quotidien cette hyperleucocytose est maxima au moment où les hématozoaires se répandent dans le sang, elle dure très peu et l'hypoleucocytose reparaît avec un minimum un peu avant le nouvel accès. L'augmentation des leucocytes pendant la courte période de l'accès est une mononucléose qui suit la courbe thermique et porte surtout sur les lymphocytes et les grands mononucléaires ; ces derniers augmentent même pendant la période apyrétique, car ce sont eux qui se chargent de la phagocytose des hématozoaires et on les trouve bourrés de pigment mélanique. Les leucocytes polynucléaires tombent à 40 et même 20 p. 100 la polynucléose indique toujours au contraire une complication intercurrente. Les éosinophiles disparaissent pendant la fièvre et remontent au-dessus de la normale pendant l'apyrexie.

Le traitement par la quinine a pour effet d'exagérer la formule classique précédente, c'est-à-dire l'hypoleucocytose avant l'accès et l'hyperleucocytose mononucléaire de l'accès fébrile, qui peut atteindre alors 35.000 avec 70 à 90 p. 100 de mononucléaires. Cette hyperleucocytose d'origine quinique persiste tant qu'on continue le traitement. L'arsenic souvent employé dans l'impaludisme produirait également une leucocytose mononucléaire.

Dans le paludisme chronique on a signalé le plus souvent de l'hypoleucocytose coïncidant avec l'anémie générale Kelsch

Les leucocytes mélanifères existent constamment dans le paludisme surtout pendant et après les accès fébriles, dans les cas mortels, dans les formes graves et anciennes, et d'autant plus que les accès antérieurs ont été plus sévères. Mais on peut les trouver encore pendant l'apyrexie et après disparition des para-

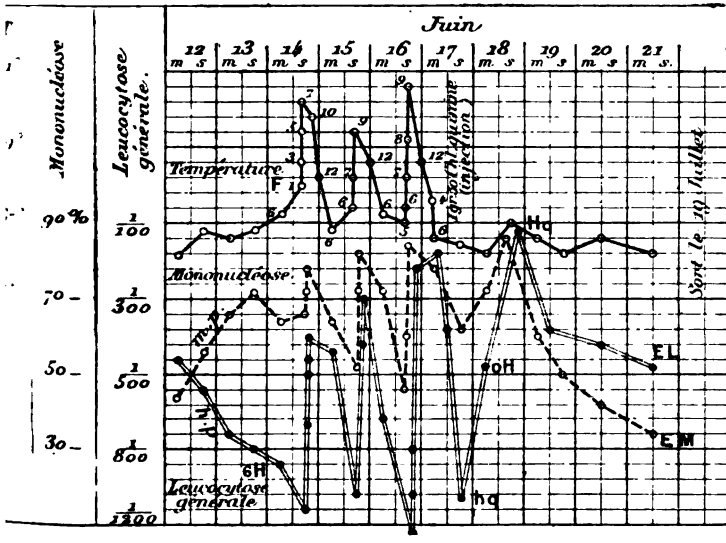


Fig. 94.
Leucocytose dans le paludisme. Type quotidien (BILLET).

sites sanguins. Ils sont une preuve de la phagocytose intense qui s'exerce dans cette maladie; les phagocytes englobent d'abord les parasites libres et les globules rouges infectés ou d'autres leucocytes malades; ultérieurement on ne trouve plus dans les phagocytes que du pigment noir ou de l'hématoïdine provenant des globules rouges.

Au point de vue diagnostic, la formule leucocytaire de la malaria la distinguera des accès fébriles dus à des suppurations

profondes, à l'infection biliaire ou urineuse dans lesquels on trouve de l'hyperleucocytose polynucléaire.

4° Leucocytose causée par les tumeurs. — Dans le cancer, on a signalé depuis longtemps l'hyperleucocytose (ANDRAL, VIRCHOW, HAYEM, ALEXANDRE); celle-ci est peu intense (10 à 15.000) et constituée le plus souvent par de la polynucléose; on a vu cependant parfois une augmentation des mononucléaires. Pour TUFFIER et MILLIAN il y aurait mononucléose au début et polynucléose à une période plus avancée.

Les infections secondaires au niveau des cancers ulcérés sont évidemment une cause fréquente d'hyperleucocytose mais cette cause n'est pas la seule à invoquer.

La généralisation du cancer en l'absence de toute ulcération semble augmenter la leucocytose. VAQUEZ et LAUBRY pensent qu'une leucocytose dépassant 12.000 indique la généralisation ou du moins l'extension de la tumeur. RAVAUT et RIBIÈRRE confirment cette observation; BESANÇON et LABBÉ ont observé une exception à cette règle.

On a étudié la leucocytose digestive chez les cancéreux; elle ne paraît pas se produire comme chez le sujet sain; mais on ne saurait incriminer le cancer lui-même, cette absence de leucocytose digestive existant dans tous les cas d'insuffisance des fonctions de l'estomac.

Dans les sarcomes, l'hyperleucocytose polynucléaire paraît encore plus fréquente, plus précoce et plus considérable que dans les épithéliomes.

5° Leucocytose dans les maladies infectieuses chroniques. — Nous ne retrouvons plus ici les formules souvent typiques qui caractérisent les maladies aiguës, car nous n'avons plus à faire à des infections de courte durée, et souvent cycliques dans leurs manifestations et dans leur tendance à la guérison. Au cours de longues maladies telles que la tuberculose, la syphilis, etc., les périodes successives et entremêlées d'aggravation, de rémission, de guérison apparente, souvent trompeuses, enlèvent une grande partie de leur valeur aux modifications de la courbe

leucocytaire qui devient très variable et irrégulière. Aussi les travaux ne manquent-ils pas, mais beaucoup sont contradictoires et il est difficile de se reconnaître dans la divergence des résultats.

A. Tuberculose. — La formule leucocytaire est aussi variable que les formes de la tuberculose ; elle n'est même pas constante pour une même localisation tuberculeuse et varie avec la virulence de l'infection et la résistance du sujet. On a noté le plus souvent de l'hyperleucocytose dans les formes chroniques et surtout au moment des poussées aiguës ; de même dans la pneumonie caséeuse (Achard et Lœper). Dans la tuberculose miliaire aiguë Rieder, Limbeck, Achard et Lœper, ont noté l'absence d'hyperleucocytose ou même la diminution des globules, parfois avec mononucléose ce qui rapprocherait cette maladie de la fièvre typhoïde mais pourrait aider à la diagnostiquer d'avec les autres infections aiguës à hyperleucocytose polynucléaire.

Dans la pleurésie tuberculeuse primitive aiguë, Limbeck, Pick, Rieder, notent l'hyperleucocytose au début pendant l'augmentation de l'épanchement puis une diminution consécutive. Paul Courmont et Brisson ont observé plutôt l'hypoleucocytose et une anémie globulaire rouge souvent considérable ; cette dernière serait d'un fâcheux pronostic.

La tuberculose des organes lymphoïdes s'accompagne en général d'hyperleucocytose, tantôt polynucléaire (E. Weil, Clerc, Sabrazes et Duclion) tantôt lymphocytaire (P. Courmont, Tixier et Bonnet).

Dans la tuberculose expérimentale il y aurait hypoleucocytose pendant les premières heures (Lacapère), puis polynucléose pendant quelque temps, enfin mononucléose qui disparaît quand la caséification ramène la polynucléose.

On a étudié l'action des médicaments. Claude et Zaky, chez des cobayes tuberculeux traités par la lécithine et la créosote, ont observé une hyperleucocytose légère sans augmentation des polynucléaires et avec augmentation des éosinophiles ; tandis que les cobayes témoins morts plus rapidement de leur tuberculose ont présenté au contraire de l'hyperleucocytose avec polynucléose marquée (80 p. 100) et disparition des éosinophiles.

Les injections de tuberculine chez les tuberculeux (hommes ou animaux) produisent, avec la réaction fébrile, une hyperleucocytose polynucléaire passagère suivie d'une augmentation importante des éosinophiles, surtout après la cessation de la fièvre (éosinophilie considérable pouvant aller jusqu'à 40 et 55 p. 100).

B. Syphilis. — Il y a en général hyperleucocytose ; celle-ci est légère à la période du chancre mais plus accentuée à la période secondaire et paraissant augmenter par le traitement mercuriel (Sabrazes et Mathis). Les accidents tertiaires s'accompagnent d'oscillations leucocytaires très inconstantes. Quant à la qualité des leucocytes, ce sont tantôt les polynucléaires, tantôt les mononucléaires qui augmentent.

6° Éosinophilie. — Les modifications de nombre des éosinophiles dans les maladies sont très importantes à cause de leur rapport avec certaines affections déterminées et avec la convalescence.

A. Éosinophilie de la convalescence. — Nous avons vu précédemment que presque toutes les maladies infectieuses s'accompagnent d'une diminution ou d'une disparition des éosinophiles pendant la période d'état, et cela d'autant plus que la forme est plus grave. Au contraire au moment de la guérison et pendant la convalescence, le chiffre des éosinophiles remonte et souvent dépasse la normale, surtout lorsque la guérison est rapide et définitive (jusqu'à 10 p. 100 et plus au lieu de 1 à 3 p. 100).

L'éosinophilie paraît donc avoir tous les caractères d'un phénomène critique et de bon pronostic.

Mais il faut savoir qu'il y a également éosinophilie dans certaines intoxications, dans les maladies de la peau et sous l'action de certains parasites grossiers.

B. Maladies de la peau et parasites. — L'augmentation du nombre des éosinophiles a été signalée : dans l'ankylostomiase (Muller et Rieder ont observé jusqu'à 17 p. 100, Leichtenstern jusqu'à 72 p. 100) ; chez les sujets porteurs de tænias (jusqu'à

26 et 34 p. 100); dans la trichinose, où le chiffre relatif peut atteindre 86 p. 100 et le chiffre absolu 24.000 par millimètre cube (THAYER et BROWN, CABOT, NEUMANN, KERR, etc.); dans les cas de kystes hydatiques où ce symptôme sans être constant (BESANÇON et WEILL, GOURAUD) est assez fréquent pour avoir une réelle valeur diagnostique (MEMMI l'a constaté dans douze cas, TUFFIER et MILLIAN ont noté 5 p. 100 dans un cas de kyste hydatique du poumon, ACHARD et CLERC dans un cas 40 p. 100 d'éosinophiles).

La plupart des affections cutanées s'accompagnent d'éosinophilie. On l'a notée dans le prurigo, dans l'eczéma, dans les pyodermites, la gale, dans le lichen plan bulleux, dans la dermatite scarlatiniforme récidivante, et surtout dans la dermatose de Durhing (LEREDDE, CLAUDE, SABRAZES, etc.). Dans le zona, LEREDDE et LŒPER ont signalé l'hypoleucocytose avec mononucléose et éosinophilie.

7° **Leucocytoses toxiques**. — Beaucoup de poisons produisent une leucocytose notable. Nous ne parlerons pas des toxines dont l'action se rapproche de celle des maladies spécifiques que nous avons étudié (voir diphtérie p. 800). Il faut signaler surtout l'hyperleucocytose considérable qui accompagne la destruction des globules rouges sous l'action des poisons du sang, tels que l'hydrogène arsénié, le chlorate de potasse, la phénacétine (EHRLICH) et aussi certains narcotiques. Le sulfure de carbone la térébenthine, le camphre, les extraits aromatiques, les essences produisent également une hyperleucocytose, marquée. Un grand nombre de médicaments, iodure de potassium, pilocarpine, atropine, digitaline, antipyrine, salicylate de soude, quinine, produisent par injection sous-cutanée de l'hyperleucocytose polynucléaire succédant à une courte phase d'hypoleucocytose. La quinine pourrait produire une hypoleucocytose polynucléaire à dose mortelle; nous avons vu que dans l'impaludisme elle produit à dose thérapeutique une hyperleucocytose mononucléaire durable. La digitale injectée à des lapins provoque l'hyperleucocytose; on a attribué à ce phénomène une action bienfaisante dans la pneumonie (BORINI). BRIGHETTI a observé les

mêmes effets avec la digitale, la digitaline et la digitoxine. Les injections sous-cutanées d'essence de térébenthine produisent de l'hyperleucocytose (Bauer) en même temps que les abcès qui ont été utilisés comme méthode thérapeutique dans les infections. Les nucléines, le collargol produisent également l'hyperleucocytose. Le venin des serpents et le sérum antivenimeux produisent les mêmes effets d'hyperleucocytose. Tout ceci semble indiquer que l'hyperleucocytose est, comme la fièvre par exemple, une réaction banale survenant pour les causes les plus variées.

C) — Pathogénie et signification générale des leucocytoses pathologiques.

Quelque variables que soient en apparence les formules leucocytaires au cours des maladies, on peut cependant, après avoir classé comme nous l'avons fait ces différentes variations, essayer d'établir leur pathogénie générale et surtout leur signification qui permette en pratique d'interpréter les faits, surtout au point de vue du diagnostic, du pronostic et de l'importance de la leucocytose dans la défense de l'organisme et l'immunité.

1° Signification générale des variations leucocytaires — Cette signification résulte avant tout des faits observés. La difficulté réside dans l'extrême variabilité des leucocytoses comme d'ailleurs de tous symptômes morbides. Ces variations dépendent non seulement de la nature de la maladie mais surtout des variétés de virulence de l'infection et de la réaction du sujet. Il faut tenir compte de l'espèce animale, de l'âge, du mode d'infection, de la période de la maladie où l'on examine les globules blancs, de la possibilité de complications et enfin des conditions techniques de la numération des globules. Nous avons vu qu'il n'est pas jusqu'à l'état de chaleur ou de refroidissement ou d'irritation accidentelle des téguments qui ne puisse faire varier les résultats de l'expérience. Tout ceci nous explique les nombreuses divergences de beaucoup d'auteurs et avec quelle prudence il faut interpréter les résultats publiés.

a. *Signification générale des leucocytoses morbides.* — Si l'on tenait compte de tous les facteurs précédents et si l'on observait en clinique d'une façon constante et suivie les courbes leucocytaires comme on le fait pour celles de la température ou des urines on en retirerait des renseignements cliniques extrêmement précieux. La seule difficulté réelle réside dans la longueur des manipulations. Mais on peut tirer quelques indications générales des travaux publiés, et, en pratique, se contenter parfois d'une ou deux numérations pour appliquer ces données.

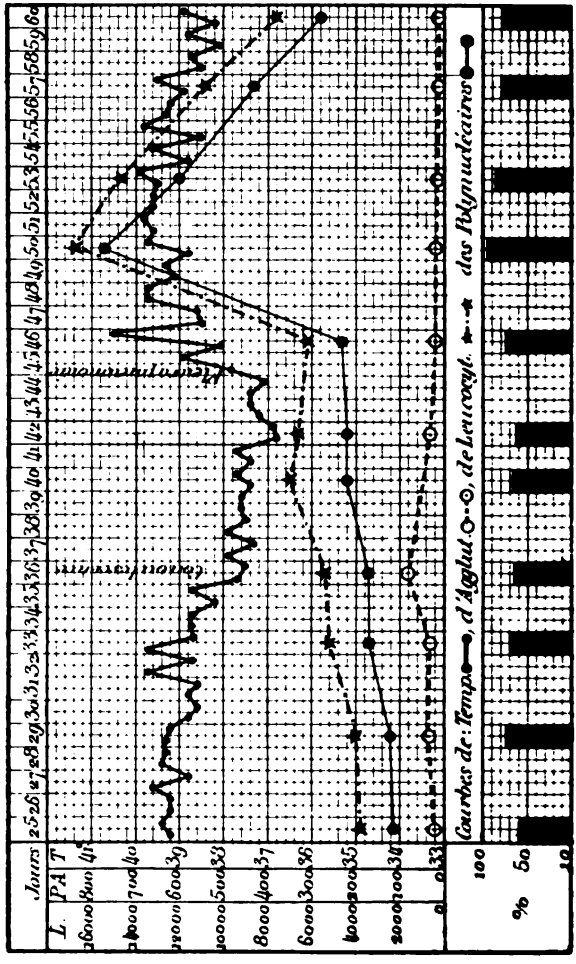
α) L'essentiel est de bien connaître la *courbe leucoytaire moyenne* de chaque maladie ; tout ce qui sera anormal et en dehors de cette courbe habituelle comportera une indication diagnostique et pronostique souvent aussi grande que les variations normales de cette courbe elle-même. Nous avons vu les indications de détail et leur valeur diagnostique ou pronostique dans chaque maladie.

β) Dans les *maladies à hyperleucocytose habituelle*, l'hypoleucocytose est d'un mauvais pronostic surtout en pleine période d'état ; c'est un phénomène comparable à l'hypothermie et témoignant de la déchéance des réactions organiques habituelles. Au contraire, l'abaissement des leucocytes à la convalescence est un phénomène de bon augure et dont l'absence au moment de la défervescence peut faire craindre une récidive ou une rechute, par exemple dans l'érysipèle.

γ) Dans les *maladies à hypoleucocytose habituelle*, une hyperleucocytose anormale doit faire penser à une complication, par exemple dans la fièvre typhoïde (fig. 95).

δ) L'*hyperleucocytose* n'est pas en elle-même un signe de bon pronostic ; elle témoigne simplement d'une réaction de l'organisme qui, comme la fièvre, peut présenter des côtés salutaires mais peut aussi être exagérée. Dans les maladies, une hyperleucocytose moyenne (par rapport aux chiffres moyens des leucocytes dans telle maladie) est plutôt d'une bonne signification et témoigne de réactions normales vis-à-vis de l'infection considérée. Mais il ne faudrait pas croire que l'exagération de cette réaction soit une bonne chose, et nous avons vu la signification fâcheuse de l'hyperleucocytose et de l'hyperpolynucléose exagérée par exemple

dans la diphtérie et dans la pneumonie. Avec les toxines nous



Echelle de pourcentage des Polynucléaires

Fig. 95. — Fièvre typhoïde compliquée de broncho-pneumonie (P. Courmont et Barrabou)

avons observé les mêmes faits : une intoxication massive par

la toxine diphtérique s'accompagne de l'absence de réactions

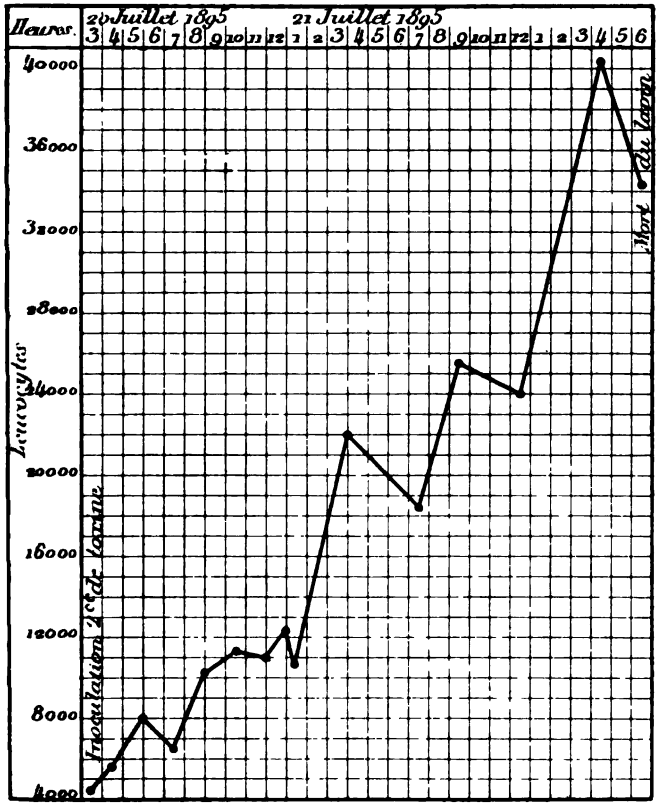


Fig. 96.

Leucocytose chez le lapin après injection d'une dose massive de toxine diphtérique (NICOLAS et P. COURMONT).

On voit nettement l'hyperleucocytose démesurée (40 000) et rapide sous l'influence d'une intoxication massive.

leucocytaires ordinaires, ou d'une réaction au contraire extrêmement exagérée (fig. 96) ; tandis que, dans l'intoxication moins

grave, avec survie des animaux, la leucocytose est entre ces deux extrêmes et prend alors la valeur d'une réaction de défense (NICOLAS et et P. COURMONT).

ε) *La crise leucocytaire* de la défervescence et du début de la convalescence des maladies aiguës et cycliques a une signification favorable lorsqu'elle se produit rapidement et normalement. Elle est ordinairement caractérisée par l'*inversion de la formule leucocytaire* de la période d'état ; ainsi, dans la fièvre typhoïde (fig. 92), l'érysipèle (fig. 87). D'autres fois, il y a simplement disparition des caractères spéciaux de la leucocytose de la période d'état (hyperpolynucléose de la pneumonie (fig. 87) et de l'érysipèle).

L'*éosinophilie* est généralement aussi un signe critique de la convalescence et son apparition est de bon augure, toutes choses égales d'ailleurs.

b. *Importance de la virulence de l'infection et de la dose.* — Sans doute, la nature de l'infection est la première cause de celle des variations leucocytaires. Mais nous avons vu que beaucoup d'infections amènent les mêmes réactions et notamment l'hyperleucocytose polynucléaire. D'ailleurs, même dans les infections à hypoleucocytose nous avons presque toujours une phase d'hyperleucocytose polynucléaire au moins relative ; dans les infections à mononucléose il y a presque toujours hyperleucocytose totale. Il y a donc une réaction commune d'augmentation des leucocytes dans presque toutes les infections. D'ailleurs la virulence de l'infection, ou la dose du microbe ou de la toxine inoculée ont aussi une grande importance. TCHISTOWITCH a noté que le pneumocoque ne donne une forte leucocytose chez le lapin que s'il est peu virulent, et qu'elle est très peu marquée en cas de virulence extrême. WILLIAMSON a vu l'hypoleucocytose faire place à l'hyperleucocytose dans les infections expérimentales hyperviru lentes. Nous avons noté de même avec NICOLAS que l'hyperleucocytose moyenne semble bien être une réaction de défense dans l'intoxication expérimentale avec la toxine diphtérique ; mais les doses sont trop fortes il n'y a plus de réaction leucocytaire ou bien celle-ci est absolument démesurée et atteint des chiffres extraordinaire : l'abaissement anormal ou l'élévation extrême du

chiffre des leucocytoses a donc la même signification, c'est-à-dire celle d'une déchéance complète de la défense organique.

La question du sujet et des réactions individuelles a aussi une grande importance. Nous avons vu, pour une même dose de toxine diphtérique, des lapins réagir par une hypoleucocytose constante alors que d'autres montraient une hyperleucocytose assez élevée. De même dans certaines maladies épidémiques (fièvre typhoïde) nous avons vu avec Barbaroux certains sujets montrer pendant tout le cours de leur fièvre une hyperleucocytose constante, sans complications apparentes et avec guérison parfaite, alors que la plupart des typhiques réagissent par de l'hypoleucocytose. Il faut donc tenir grand compte de la possibilité de réactions individuelles spéciales pour la leucocytose absolument comme nous le verrons pour la température.

2° Pathogénie des stades leucocytaires. — Dans les infections expérimentales on constate le plus souvent quatre stades successifs des variations leucocytaires : *hypoleucocytose*, *polynucléose*, *mononucléose*, et *éosinophilie*. Chaque stade présente une durée variable mais manque rarement. On a tenté des explications diverses de ces diverses phases.

On a le plus souvent invoqué la chimiotaxie pour expliquer la présence ou l'absence des leucocytoses dans le sang, nous croyons qu'on en a un peu abusé.

α) L'*hypoleucocytose du début* ne nous semble pas tenir à la présence des microbes dans le sang et à la répulsion qu'ils exerceraient sur les leucocytes ; en effet on sait maintenant que les microbes injectés dans le sang en disparaissent très rapidement et sont arrêtés par divers organes : foie, poumons, etc. Il semble tout simplement que les défenseurs mobiles de l'économie suivent leurs envahisseurs dans les organes où se livrera la lutte phagocytaire ; Werigo a constaté en effet la phagocytose dans le foie quelques minutes après l'injection de bacilles du charbon dans le sang. Il n'y aurait donc pas diminution du nombre des leucocytes mais simplement migration dans les organes.

β) Le *stade d'hyperleucocytose* paraît au contraire tenir à une surproduction du nombre réel des leucocytes. La plupart des

auteurs avec EHRLICH et METCHNIKOFF invoquent l'action chimiotactique positive des microbes et des produits qui circulent dans le sang ; mais nous ferons remarquer que c'est précisément lorsque le nombre des microbes du sang est très grand, dans les septicémies, qu'il y a en général hypoleucocytose. Nous croyons tout simplement avec BEZANÇON et LABBÉ qu'il y a surtout formation intense de leucocytes dans les organes hématopoiétiques que l'on voit en effet être en état de surproduction ; selon que ce sont les organes lymphoïdes (rate, ganglions) ou myéloïdes (moelle des os) qui sont en état de surproduction, il y a mononucléose ou polynucléose.

γ) Le stade de *mononucléose* qui, dans la plupart des infections, succède à l'hyperleucocytose, détermine une formule exactement inverse de celle qui l'avait précédé ; elle se produit surtout à la défervescence et au commencement de la convalescence (érysipèle, fièvre typhoïde). On pourrait invoquer la destruction des polynucléaires à ce moment et, de fait, il y a bien abaissement du chiffre absolu de ceux-ci mais il y a en même temps augmentation réelle du chiffre des mononucléaires. On peut donc penser que lorsque la phase d'état de la maladie est terminée les polynucléaires disparaissent en partie car leur rôle de microphages devient moins prépondérant, les microbes ayant à peu près disparu. Au contraire les mononucléaires qui ont pour rôle la phagocytose des débris de la lutte, débris cellulaires et microbiens, et aussi la production des antitoxines (voir plus loin) augmentent encore de nombre lorsque leur fonction devient prépondérante.

ε) Quant au rôle des *éosinophiles* il est encore obscur ; ils sont peut-être chargés de la résorption de produits cellulaires (LEVADITI) ou de la réparation des tissus, ou encore de la sécrétion de substances immunisantes.

3° Rapports de la leucocytose avec l'immunisation — D'après les théories de METCHNIKOFF, le leucocyte contenant toutes les substances qui sont constatées dans le sang à la suite de l'immunisation, l'augmentation de leur nombre jouerait le principal rôle dans l'immunisation. On doit distinguer au point de vue l'hyperleucocytose polynucléaire et la mononucléose.

a. *Rôle de l'hyperleucocytose polynucléaire.* — METCHNIKOFF et son école ont soutenu la nécessité et l'importance de l'hyperleucocytose polynucléaire dans la production de l'immunité. En 1897 nous avons montré, avec NICOLAS par des expériences prolongées sur les chevaux immunisés pour la production du sérum anti-diphtérique, que « *l'hyperleucocytose qui a la signification d'un symptôme d'intoxication traduit en même temps la défense de l'organisme mais n'est pas nécessaire pour l'immunisation* », et que « *les modifications de l'organisme qui produisent l'immunité semblent pouvoir s'effectuer en dehors de toute variation appéciable du nombre des leucocytes.* » M. BESREDKA critiqua nos conclusions et chercha à établir la nécessité de l'hyperleucocytose et notamment de l'hyperpolynucléose dans l'établissement de l'immunité. Nous avons prouvé que les expériences de M. BESREDKA sont fort critiquables, et démontrent précisément que l'hyperleucocytose polynucléaire est déterminée par les doses toxiques et trop fortes de toxines diphtériques dans ces essais d'immunisation. Ayant repris la question avec NICOLAS et PRAT en 1900 nous avons immunisé plusieurs animaux d'une façon durable sans déterminer d'augmentation du nombre des polynucléaires ni des leucocytes totaux ; nos animaux ont plutôt présenté de l'hypoleucocytose et nous avons conclu de nouveau : « que *l'hyperleucocytose totale ou simplement polynucléaire n'est pas nécessaire pour l'immunisation* ». Cela ne veut pas dire que les leucocytes ne soient pas les agents actifs de l'immunité mais cela montre qu'il n'est pas besoin que les polynucléaires augmentent de nombre dans le sang.

BEZANÇON et LABBÉ font en effet remarquer que les maladies à polynucléose n'entraînent pas en général à leur suite d'immunité durable. Toutes les suppurations, l'érysipèle, la pneumonie, l'angine diphtérique, la blennorragie ne confèrent pas une immunité définitive ou en tout cas bien durable ; seule la scarlatine ferait exception à cette règle.

b. *Rôle de la mononucléose dans l'immunité.* — BEZANÇON et LABBÉ montrent que les maladies à mononucléose sont précisément celles qui laissent après elles une immunité durable : coqueluche, oreillons, variole, vaccine, fièvre typhoïde. Dans

les maladies intermittentes (paludisme) la mononucléose correspond à la période de disparition des accès. Enfin dans les maladies à polynucléaires la mononucléose apparaît précisément à la convalescence et lorsqu'il y a un essai d'immunisation au moins pour un temps; et dans les cas à récidive (érysipèle, pneumonie), la polynucléose persiste alors que la fièvre disparaît, indiquant ainsi la probabilité d'une récidive; l'absence de mononucléose concorde alors avec l'absence d'immunité temporaire. Dans les maladies chroniques, il est vrai, le rapport entre la mononucléose et les périodes de guérison est beaucoup plus difficile à mettre en évidence.

Mais il semble bien qu'il y ait un certain rapport entre la mononucléose et l'immunité. Les mononucléaires ont non seulement un rôle de macrophages, mais encore semblent être la source principale des antitoxines (Metchnikoff). On invoque en faveur de cette théorie que dans les maladies comme la peste (Roux) la fièvre typhoïde (Deutsch), où la destruction des microbes se fait par les macrophages mononucléaires, le sérum acquiert des propriétés antitoxiques, et que certains animaux comme le caïman, qui possèdent surtout des mononucléaires macrophages, fabriquent le plus vite et le plus facilement des antitoxines (Metchnikoff).

On peut objecter il est vrai, que dans la tuberculose, où l'immunité s'obtient très difficilement, il y a phagocytose surtout par les mononucléaires.

ARTICLE II

RÉACTIONS DIRECTES DES ORGANES CONTRE LES POISONS

Lorsqu'un poison, après avoir surmonté les obstacles qui le séparaient de notre milieu intérieur (peau, muqueuses, sucs digestifs, tissu interstitiel) est arrivé dans le sang veineux et, de là, au cœur droit, aux poumons, puis, par voie artérielle, aux divers organes différenciés, un véritable conflit s'élève entre lui et les

cellules organiques. D'une part le toxique tend à aller modifier l'équilibre vital des cellules pour lesquelles il est nuisible et sur lesquelles il se fixe (cellules nerveuses par exemple pour les poisons nervins, atropine, strychnine; plaques motrices terminales pour le curare ; cellules musculaires pour la vératrine, etc...) ; d'autre part l'ensemble des défenses organiques tend à *arrêter, éliminer* ou *modifier* le poison avant son action nuisible. Cette triple action s'exerce par une série *d'organes antitoxiques* dont le nombre semble augmenter tous les jours à mesure qu'on les étudie mieux. Le rôle du foie est bien connu surtout depuis Roger ; celui des glandes a sécrétion interne (thyroïde, surrénales...), mystérieux il y a quelques années, semble être surtout un rôle antitoxique. En réalité, tout organe, toute cellule remplit dans l'équilibre vital vis-à-vis des poisons un rôle quelconque, plus ou moins grand, plus ou moins différencié, mais certain, puisque toute cellule peut être impressionnée par certaines substances étrangères à elle et dont beaucoup sont toxiques. Ce qui est dangereux pour les unes ne l'est pas pour les autres, de telle sorte que les premières, lorsqu'elles arrêtent le poison jouent un rôle de défense vis-à-vis des secondes. Ainsi, les peptones, les acides gras sont des poisons si elles passent directement dans le sang : mais, dans l'intestin, les cellules épithéliales cylindriques caliciformes transforment ces substances en d'autres (albumines, graisses neutres) qui, non seulement ne sont pas toxiques, mais servent à la nutrition. Aussi les phénomènes antitoxiques et ceux de nutrition ont-ils d'étroites affinités et sont souvent confondus. De même, le foie retient les déchets pigmentaires toxiques de destruction des hématies et les transforme en bile ; cette bile sert à la digestion des graisses dans l'intestin, et, d'autre part, très toxique elle-même si elle passe en nature dans le sang, elle est reprise par la veine porte et le foie qui l'arrête et la rend, non seulement inoffensive, mais utile. Le cycle de la bile comprend donc successivement des processus antitoxique (arrêt des déchets hématiques dans le foie), de digestion (graisse), anti-putride (rôle antiputride de la bile dans l'intestin), d'élimination (par les matières fécales) ; et enfin, fait paradoxal en apparence, la bile étant capable d'intoxiquer gra-

vement l'organisme, la dernière étape du cycle biliaire est l'intervention antitoxique du foie vis-à-vis de cette bile elle-même qu'il a formée. De même, pour un poison exogène, l'iode, la glande thyroïde l'arrête et le transforme en une globuline iodée qui neutralise elle-même probablement des corps toxiques d'origine organique (Blum).

De ces exemple retenons que *les processus défensifs antitoxiques sont des plus complexes, qu'ils se confondent souvent avec les processus de nutrition*, et qu'ils aboutissent souvent à la production de corps soit seulement inoffensifs, soit utiles pour l'organisme et parfois antitoxiques eux-mêmes.

De plus un même organe, le foie par exemple, joue le triple rôle d'*arrêt*, de *transformation* et d'*élimination*. Sans nous arrêter à cette division voyons donc le rôle des différents organes.

§ 1. — Rôle du sang et des leucocytes

Certains poisons peuvent être neutralisés par l'alcalinité du sang; les acides organiques sont ainsi transformés en sels neutres non toxiques. Mais c'est surtout la fonction antitoxique proprement dite du plasma et le rôle des leucocytes qui sont importants.

1° Rôle antitoxique du sang. antitoxines. — Ce rôle a été démontré par Behring et Kitasato vis-à-vis des toxines microbiennes avec le sérum des animaux immunisés. Les sérums antitétanique ou antidiphtérique d'animaux immunisés contre ces toxines sont antitoxiques, c'est-à-dire capables de neutraliser *in vitro* ou *in vivo* des doses mortelles de toxine. Il en est de même des sérums antivenimeux. Même propriété a été retrouvée dans le sang de certains animaux naturellement réfractaires aux toxines ou aux venins. Phisalix et Contejean expérimentant avec la salamandre terrestre qui est réfractaire au curare, ont montré que son sang neutralise ce poison. Metchnikoff a fait des expériences analogues avec le sang des scorpions insensibles à leur propre venins. Enfin, par inoculations répétées des *toxines végétales* (abrine, ricine, robine) Ehrlich a obtenu des sérums

antitoxiques de tout point comparables aux sérums antidiphtérique de BEHRING ou anti-venimeux de CALMETTE.

On voit les analogies dont nous avons déjà parlé entre les toxines microbiennes et végétales et les venins. Ce pouvoir antitoxique du sang est tantôt naturel, tantôt provoqué (immunité acquise).

Nous traiterons longuement ces questions à propos des *réactions humorales* (p. 869).

2° **Rôle des leucocytes.** — Pour METCHNIKOFF, ce sont les leucocytes qui sécrètent les substances antitoxiques du sang; ils pourraient également jouer un rôle défensif en fixant certains poisons non seulement microbiens mais végétaux et minéraux. Une expérience fort intéressante de CALMETTE semble le démontrer. Le lapin est naturellement immunisé contre le sulfate d'atropine; cette immunité ne provient pas d'un état réfractaire des cellules nerveuses, car si on injecte le poison directement dans le cerveau (à une dose cent fois moindre que celle qui est inoffensive sous la peau) la mort survient. Avec l'injection sous-cutanée le poison a donc été arrêté avant d'arriver au système nerveux. Si on cherche où il s'est arrêté en inoculant les diverses parties du sang de ce lapin à un chat (animal très sensible), on voit que la majeure partie a été fixée par les leucocytes. METCHNIKOFF et BESREDKA ont fait des expériences analogues avec les sels arsenicaux.

Les leucocytes joueraient donc un rôle spécial dans l'arrêt de certains poisons.

D'autres fois le rôle des globules blancs est simplement de transporter les poisons, que le résultat soit utile ou nuisible. C'est un rôle très général des leucocytes vis-à-vis des substances soit inertes, soit nutritives, soit toxiques. STASSANO et BILLION ont publié de nombreux travaux sur le transport par les leucocytes du mercure, du fer, etc...

Cette fonction leucocytaire serait en somme plutôt indifférente que spécialisée, mais jouerait un rôle utile lorsque l'action d'arrêt empêche le poison d'arriver à l'organe sensible ou du mois d'y arriver à dose massive.

Nous verrons plus loin le rôle des leucocytes dans la formation des antitoxines et l'immunité (pages 937 et suivantes)

§ 2. — Rôle du tube digestif et du foie

La cellule de la muqueuse intestinale et la cellule hépatique, toutes deux de même origine embryologique ont un rôle synergique de défense contre les poisons. La première arrête ou modifie certains poisons, comme elle le fait pour les aliments, et la seconde, recevant par la veine porte les produits de cette première élaboration, et d'autres toxiques non modifiés, entre en scène à son tour.

1° Rôle de la muqueuse intestinale. — Il est bien démontré aujourd'hui que la muqueuse intestinale n'a pas seulement un rôle dans la digestion et l'absorption mais encore un rôle de défense capital contre les intoxications.

Le mécanisme par lequel s'opère l'*absorption* des substances alimentaires élaborées par les sucs digestifs pouvait faire prévoir celui de la protection antitoxique. La cellule caliciforme de la muqueuse intestinale ne se contente pas d'absorber tels quels les produits de la digestion ; elle les transforme à son intérieur.

L'exemple le plus typique est celui des peptones. Celles-ci sont formées dans l'intestin par digestion des albuminoïdes, elles sont ensuite absorbées par la muqueuse intestinale, mais *on ne les retrouve ni dans le sang de la veine porte, ni dans celui de la circulation générale.* De nombreuses expériences physiologiques prouvent que *c'est la muqueuse intestinale qui transforme ces peptones pendant leur passage à travers elle-même.* La muqueuse agit de même vis-à-vis de bien d'autres substances toxiques et exerce une action protectrice dont le rôle est incessant et très important.

2° Rôle du foie. — Ce rôle est capital mais très complexe. Nous avons vu quels phénomènes d'intoxication donne au point de vue clinique l'*insuffisance hépatique* (page 650).

A. Arrêt des poisons. — Le foie arrête certains poisons minéraux; les sels de cuivre ou de fer s'accumulent dans son parenchyme et peuvent y demeurer longtemps. Orfila, Philipeaux ont retrouvé ces sels dans le foie du lapin plusieurs semaines après l'ingestion. Il fixe également les iodures (Cl. Bernard), les bromures (Féré), l'arsenic, mais il est sans action sur certains sels de soude ou de potasse.

B. Élimination par la bile. — Orfila, Cl. Bernard ont montré que de nombreux sels de fer, de cuivre, de manganèse, de mercure s'éliminent par la bile; de même pour la strychnine (Jacques), la caféine (Strauch), le salicylate de soude (Peiper, Doyon et Dufour), etc...

C. Arrêt et transformation. — Le foie arrête et transforme les alcaloïdes, les poisons endogènes, les toxines.

a. *Alcaloïdes*. — Les alcaloïdes sont neutralisés en grande partie par le foie. Héger, Schiff et surtout Roger, enfin Gley, Verhoogen, Kotliak, etc., ont prouvé cette fonction antitoxique par trois méthodes : 1° l'étude comparative de la toxicité d'un alcaloïde chez un animal normal et chez ceux où on supprime l'action du foie, soit en extirpant cet organe (grenouilles), soit en liant la veine porte (chien, cobaye), soit surtout en abouchant directement la veine porte dans la veine cave (chien, fistule de Eck); 2° la recherche du poison dans le foie et les autres viscères ; 3° l'injection comparée du poison dans une veine périphérique et dans la veine porte, en ayant soin de diluer la dose toxique injectée dans cette dernière et d'injecter très lentement.

La plupart des alcaloïdes, nicotine, strychnine, atropine, morphine, curare, quinine sont en grande partie neutralisés par le foie. Mais d'autres (digitale) ne le sont pas. Le rôle du foie varie pour un même poison avec les espèces animales : le foie de la grenouille agit énergiquement sur l'hyosciamine, le foie du lapin très peu, le foie du cobaye pas du tout (Héger).

Cette action du foie peut même s'exercer *in vitro*, en mélangeant le toxique au tissu hépatique. L'hyosciamine perd ainsi

la propriété de provoquer la mydriase (VERHOOGEN). Le chauffage à + 70° détruit cette propriété du tissu hépatique.

b. *Poisons d'origine intestinale.* — Ceux-ci, d'origine alimentaire (peptones) ou putrides (ptomaïnes) sont également neutralisés. L'indol et le phénol se sulfo-conjuguent dans le foie en donnant des corps moins ou pas toxiques.

L'alcool serait neutralisé chez la grenouille par le foie (GIAFFREDI).

c. *Poisons endogènes.* — La transformation des *poisons endogènes*, dus à la désassimilation présente un des plus beaux exemples du rôle capital et continuel du foie. Le carbonate d'ammoniaque injecté dans les veines est toxique et on le retrouve dans l'urine : injecté dans la veine porte, il est deux fois moins toxique et est *transformé en urée*, corps quarante fois moins toxique que les sels ammoniacaux pour un même poids d'azote, corps diurétique et terme normal des oxydations organiques. Si on enlève le foie à des batraciens (NEBELTHAU) des oiseaux (MINKOWSKY) on ne retrouve plus d'urée dans l'urine, mais des corps toxiques (ammoniaque et a. lactique). M. BRICHARD a calculé qu'un homme de 65 kilogrammes excrète en vingt-quatre heures 24 grammes d'urée et 0gr,50 d'acide urique, ce qui correspond à une quantité d'ammoniaque capable de tuer en treize heures et demie. On voit par là quel rôle capital joue le foie par sa *fonction uréogénique* dans la transformation des déchets toxiques (ammoniaque) des matières albuminoïdes.

Cependant le foie n'agit pas indifféremment sur tous les toxiques, son action est élective ; nous avons vu qu'il n'agit pas sur le chlorure ou le lactate de potasse, ni sur la digitaline de même il n'agit pas sur certains sels ammoniacaux (chlorhydrate) et nous allons voir qu'il peut même exalter certains poisons.

d. *Action sur les toxines microbiennes.* — ROGER pensait que l'action du foie est également protectrice vis-à-vis des toxines. TEISSIER et GUINARD ont montré qu'au contraire certaines toxines injectées par la veine porte sont plus actives que par les veines périphériques (toxine diphtérique, malléine, pneumobacilline). Une exaltation de virulence des toxines sous l'action du foie est

l'explication invoquée par les auteurs. L'action protectrice du foie s'exercerait cependant contre certains effets des toxines. Ainsi, la pneumobacilline donne des accidents toxiques immédiats et des accidents éloignés (GUINARD et ARTAUD); les premiers seraient supprimés et les seconds renforcés par l'injection de la toxine dans la veine porte.

e. *Action antitoxique indirecte du foie par la bile.* — Enfin le déversement continu de la bile dans l'intestin fait obstacle à la putréfaction qui augmente considérablement au contraire si on dévie le cours de la bile. Une fistule biliaire externe chez le chien amène une fétidité extrême des selles ; dans ce cas la toxicité urinaire augmente considérablement (TEISSIER, COUVREUR et JARDON) ; elle passe de 0,76 à 1,07 ; si on fait alors ingérer au chien des viandes pourries, elle s'élève jusqu'à 3,04 ; au contraire l'ingestion de bile (DASTRE) chez les mêmes chiens fistulisés la ramène à 0,7 (TEISSIER).

f. *Parallélisme des fonctions antitoxique et glycogénique.* — Il est bien prouvé que la première de ces fonctions est liée à la seconde (ROGER). Le foie du fœtus ne détruit les poisons que lorsqu'il commence à former du glycogène ; chez les animaux privés de glycogène (par l'inanition, la section des pneumo-gastriques, l'empoisonnement phosphoré) la fonction antitoxique pour les alcaloïdes disparaît.

Nous avons développé ici ce que l'on sait sur le rôle antitoxique du foie vis-à-vis des poisons exogènes et endogènes, organiques ou microbiens, pour montrer l'étendue et la généralité de ce rôle. Nous serons plus brefs pour les organes suivants dont les fonctions seront étudiées surtout à propos des auto-intoxications.

§ 3. — RÔLE DES AUTRES GLANDES ANTITOXIQUES

Bien étudié dans les auto-intoxications (voir p. 760) ce rôle est probable mais non démontré pour les poisons exogènes.

1° Capsules surrénales. — Elles ont une action certaine

sur les toxines microbiennes (CHARRIN et LANGLOIS) car elles s'hypertrophient sous l'influence des injections de pyocyanine. On sait que la toxine diphtérique congestionne et tuméfie les capsules.

ABELOUS et LANGLOIS, complétant les expériences de BROWN-SÉQUARD, ont montré que le rôle antitoxique des capsules s'exerce vis-à-vis des poisons endogènes formés sous l'influence de la fatigue. (Voir page 761, le développement de cette question.)

2° Corps thyroïde. — Il exerce sa fonction antitoxique probablement en fixant l'iode pour former une albumine iodée (BLUM) ; celle-ci s'unirait à des corps toxiques (nucléo-albumine ?) provenant de la désassimilation cellulaire. Le rôle antitoxique serait double, puisque l'iode est lui-même un poison actif du myocarde. La glande thyroïde fixerait de même l'arsenic (GAUTIER). (Voir p. 767.)

3° Rate. — On a étudié le rôle de la rate dans les intoxications par deux méthodes principales.

a. *Altérations de la rate dans les intoxications.* — JAWEIN a étudié ces altérations. Les poisons des globules rouges tels que le chlorate de potasse amènent de la splénomégalie, du moins chez les animaux sensibles (chien), tandis que chez ceux où le poison ne détruit pas les globules (lapin) la splénomégalie ne se produit pas ; dans le premier cas on retrouve les cellules rouges altérées dans le parenchyme splénique. L'hypertrophie de la rate serait donc due à un fonctionnement exagéré pour transformer les globules détruits et leurs pigments destinés à la fonction martiale du foie. De même pour JAWEIN, la splénomégalie existe surtout dans les maladies infectieuses où il y a destruction considérable d'hématies (malaria, fièvre typhoïde, grippe, érysipèle, charbon) ; la rate serait un filtre pour les globules rouges morts.

b. *Résultats de la splénectomie.* — PUGLIESE et LUZATTI ont observé que les chiens privés de rate supportaient des doses de pyrodine mortelles pour les chiens normaux. MM. J. NICOLAS et BEAU (de Lyon) après de longues expériences sur l'intoxication

chez des cobayes dératés arrivent aux conclusions suivantes. La splénectomie semble protéger les cobayes contre l'intoxication par certains *alcaloïdes* (strychnine, strophantine, atropine, aconitine, morphine, digitaline), et au contraire favoriser l'intoxication par d'autres (sulfate d'ésérine), ou encore être sans action (cocaïne, spartéine). Les mêmes résultats disparates s'observent avec les poisons minéraux. Mais, fait curieux, tandis que pour les alcaloïdes ce sont les animaux dératés depuis un certain temps qui résistent le mieux ; ce sont au contraire les splénectomisés depuis vingt-quatre heures qui résistent le mieux à certains poisons minéraux. Cette variation des résultats suivant la nature du poison et l'ancienneté de la splénectomie se voit également dans les infections (Montuori, J. Courmont et Duffau).

Il serait prématuré d'après tout cela de conclure nettement au rôle de la rate.

4° Poumons. — Depuis les travaux de Roger ils ont passé au rang d'organes antitoxiques.

On savait qu'ils éliminent les essences, les acides gras, les alcaloïdes volatils, l'alcool, les éthers, les aldéhydes, l'acétone, l'hydrogène sulfuré qui n'est ainsi pas toxique par le tube digestif.

Par des expériences de circulation artificielle et d'injection comparée des poisons dans la carotide et dans les artères pulmonaires, Roger, puis Boeri et Giurana, Cafiero, ont montré que le poumon neutralise la strychnine, la nicotine, le sulfhydrate et le carbonate d'ammoniaque. L'oxygène est nécessaire à cette transformation qui ne se produit pas avec l'azote ; il n'y a donc pas simple absorption des poisons par le parenchyme.

§ 4. — Élimination des poisons

Nous avons parlé plus haut du rôle du *foie* (bile) et du *poumon*. Nous n'y reviendrons pas ici et étudierons surtout le rôle du rein, de la peau, du tube digestif.

1° Rôle du rein. — Ce rôle est double : *synthèse* et *élimination*.

a. *Synthèse.* — Le rein transforme certains produits. L'acide benzoïque et le glycocolle sont transformés dans le rein mêmes en acide hippurique ; le phénol se sulfo-conjugue comme dans le foie et donne des phényls-sulfates et phényls-glycuronates.

b. *Elimination.* — La plupart des substances et notamment des poisons s'éliminent par le rein tels que le sang les lui apporte ; mais de nombreuses transformations ont pu avoir lieu dans l'organisme.

α) Les *sels alcalins à acide organique* (acétates, tartrates, citrates, formiates...) s'éliminent à l'état de sels ammoniacaux neutres ou de carbonates.

β) Les *sels neutres alcalins* s'éliminent, sans transformation, en totalité (bromures, chlorates) ou en partie (82 p. 100 de l'iodure ingéré, nitrates et carbonates en plus petite quantité).

γ) Les *métaux* (Bi, Cu, Fe, Hg, Pb) s'éliminent plus ou moins rapidement. L'élimination du mercure est très lente et subit de grandes oscillations.

δ) L'*alcool* est rejeté en partie par les poumons (5 p. 100 en cinq heures) en partie par le rein (16 p. 100 en vingt-quatre heures) et semble traverser l'économie sans utilisation comme le voulait LIEBIG ; l'alcool n'est pas un aliment.

ε) Les *alcaloïdes* passent par le rein, souvent sans aucun changement (atropine, vératrine, strychnine, curare, caféine), quelquefois modifiés. La morphine s'élimine sous forme d'oxymorphine (LAMEL) ou de corps sulfo-conjugué (STOLNIKOW). La quinine, très étudiée, passe très rapidement ; au bout de [illegible] minutes l'urine en contient, au bout de douze heures la moitié de la dose totale est éliminée.

ζ) Les *toxines*, les substances immunisantes, les agglutinines, etc..., passent par le rein (voir p. 686).

Quand aux *poisons endogènes* ou d'auto-intoxications, nous les avons étudiés longuement avec l'urémie (page 684).

2° Rôle de la peau. — Après le rein c'est une des voies les plus actives pour l'élimination :

α) Des substances organiques (ipeca, gaïac, camphre, éther, opium, alcool, acide benzoïque, lactique, etc.).

β) De beaucoup de sels, métaux et métalloïdes toxiques, arsénite et arséniate de potasse ou de soude en nature, arséniate alcalin après ingestion d'autres sels arsénicaux, biiodure et bichlorure de mercure, mercure en nature (BERGERON et LEMATTRE), iodures et iode, antimoine, phosphore, etc. L'élimination de l'arsenic par la peau et les cheveux est un fait bien connu et utilisé en médecine légale.

γ) Le rôle éliminateur de la sueur a été prouvé par les expériences de M. ARLOING. La sueur est très toxique ; son injection intra-veineuse au chien le fait mourir avec des lésions congestives et inflammatoires intestinales internes. C'est surtout la sueur produite par un exercice violent qui est toxique. MM. CHARRIN et MAVROJANNIS ont contesté les résultats ; mais ils ne sont pas placés dans les mêmes conditions que M. ARLOING, en étudiant la sueur provoquée par une transpiration artificielle à l'étuve.

3° Rôle du tube digestif. — Bien que le tube digestif et surtout l'intestin soient en apparence uniquement dévolus à la digestion et l'absorption, ils constituent une fort importante voie d'élimination des toxiques.

α) La *salive* élimine : l'iodure de potassium en quelques minutes, les chlorates (application au traitement des angines ou de l'hydrargyrisme par le chlorate de potasse), la strychnine, l'aconitine, le mercure, etc...

β) L'*estomac* qui d'ailleurs absorbe peu de poisons, en élimine par contre un grand nombre. La morphine injectée sous la peau passe dans l'estomac dans la proportion de 30 à 50 p. 100 (ALT) et on peut ainsi en débarrasser l'organisme par lavage stomacal. L'acide arsénieux passe par la même voie et donne des ulcérations intestinales qu'on évite par l'ingestion d'alcalins (FILELSNE). La quinine, la strychnine, les chlorates (BINET) l'iode, le brome et le fluor à l'état d'acides, le mercure sous forme de composé albumineux passent par l'estomac.

γ) Les mêmes phénomènes et les mêmes altérations se passent du côté de la *muqueuse intestinale :* élimination du fer

(GAULE, LÉPINE) et de beaucoup de métaux, de la morphine (TAUBER) ; ulcérations intestinales dans les empoisonnements par le mercure (sublimé).

Ces derniers faits sont à rapprocher des ulcérations intestinales causées par les brûlures (auto-intoxication), par l'intoxication expérimentale par la sueur (ARLOING), par les intoxications microbiennes, les toxines diphtérique, tétanique (COURMONT, DOYON et PAVIOT).

ARTICLE III

RÉACTIONS DIRECTES DES ORGANES CONTRE L'INFECTION

Comme nous l'avons déjà dit, ces réactions sont le plus souvent à la fois nuisibles et défensives. L'inflammation en est le plus bel exemple (voir p. 390). Nous envisagerons ici surtout le rôle utile des réactions des tissus et organes.

§ 1. — RÉACTIONS DU TISSU CELLULAIRE

Pour les étudier complètement, il faudrait reprendre ici l'étude de l'inflammation. Rappelons que le tissu cellulaire présente une résistance relative aux infections. Les inflammations qui débutent dans le tissu cellulaire ont de plus grandes chances d'y rester localisées et d'être moins nocives que celles qui sont d'emblée sanguines ou parenchymateuses. Le contraste classique du pronostic entre les inflammations locales et les septicémies met ce fait en évidence : un phlegmon est moins dangereux qu'une septicémie causée par le même microbe.

Le streptocoque pyogène, injecté dans le tissu cellulaire de l'oreille d'un lapin ne donne qu'un érysipèle local, alors que le même microbe injecté, aux mêmes doses, dans la veine de l'oreille du même animal aurait déterminé une septicémie mortelle.

Il ne faudrait cependant pas généraliser à toutes les infections. La voie cellulaire est parfois la plus dangereuse : le chien très résistant contre la morve du cheval, peut cependant être

inoculé par scarifications cutanées, alors que l'injection intraveineuse est sans effet.

De plus, la voie cellulaire n'est souvent la moins dangereuse que lorsqu'il s'agit d'un point bien localisé et isolé du corps d'où l'infection ne s'étend que difficilement : c'est ainsi que l'on obtient une infection atténuée et la vaccination contre la péripneumonie des bovidés en inoculant le virus à la queue (WILLEMS).

Les causes de cette résistance relative du tissu cellulaire sous-cutané résident probablement dans la facilité qu'ont les cellules fixes ou mobiles de circonscrire le foyer d'infection avant que celle-ci n'ait envahi le sang ou les organes.

La phagocytose locale, l'action des sérosités épanchées au point inoculé, sont les facteurs principaux de cette défense ; sous l'influence de l'agent infectieux, il y a d'abord vaso-dilatation, diapédèse, leucocytose locale et phagocytose, avec accumulation d'une sérosité souvent très abondante, qui infiltre et distend les mailles du tissu conjonctif (œdème du phlegmon, de l'érysipèle) : cet œdème n'est d'ailleurs pas forcément un signe que la défense organique l'emporte sur l'attaque infectieuse ; si l'œdème semble favorable dans l'érysipèle, le phlegmon ordinaire, etc., il est encore plus accusé dans les infections fort graves, telles que le phlegmon diffus, la septicémie gangréneuse, etc... L'extension progressive de l'œdème inflammatoire est souvent d'un mauvais pronostic. Mais la même infection devient encore bien plus grave dès qu'elle a franchi la première barrière constituée par le tissu cellulaire et les premiers ganglions et a envahi le sang.

L'aboutissant de l'œdème inflammatoire dans l'infection du tissu cellulaire peut être d'ailleurs, suivant la gradation de la virulence du microbe : la résolution, la suppuration, la gangrène, l'extension progressive et l'envahissement des circulations lymphatique et sanguine.

§ 2. — RÉACTIONS DES GANGLIONS

Le tissu lymphoïde peut être organisé en ganglions proprement dits et en agglomération de follicules, qui sont suivant

l'expression de M. Renaut des « ganglions étalés en surface » tels que, par exemple, l'appendice, les plaques de Peyer ou cercle de Valdeyer au pharynx. Le rôle de ces organes est sensiblement le même ; c'est ainsi qu'entre l'amygdale qui est un véritable ganglion et les autres points folliculaires du cercle de Valdeyer il n'y a qu'une différence de dispositions des follicules clos. Le tissu folliculaire joue un rôle très important dans l'infection et la résistance à celle-ci.

1° L'infection ganglionnaire. — C'est un fait très anciennement connu que les ganglions se tuméfient à la suite d'une infection du tissu cellulaire voisin ou des organes dont les lymphatiques aboutissent à ces ganglions. Cela est classique pour toutes les inflammations d'origine cutanée, pour les tumeurs (ganglions de l'aisselle dans les phlegmons du bras, adénite sous-maxillaire dans les angines, ganglions du cou dans les tumeurs de la langue, de l'aisselle, dans les tumeurs du sein, etc.). L'infection ganglionnaire peut être aiguë ou chronique, bénigne ou grave. Cela est dû à la combinaison de la virulence du microbe et de la résistance du ganglion.

a. *Rôle de la virulence des microbes.* — Le meilleur exemple qu'on puisse citer est celui des différentes modalités des adénites tuberculeuses. La tuberculose ganglionnaire chez l'homme peut être à marche extensive et progressive, comme dans les cas de lymphadénie tuberculeuse étudiée surtout par Ducloxet Sauvezès, par nous-même avec Tixier et Bonnet, et où l'infection tuberculeuse envahit progressivement toutes les chaînes ganglionnaires, puis les organes lymphoïdes viscéraux, tels que rate et le foie.

M. Arloing a démontré que dans la tuberculose expérimentale du cobaye inoculé sous la peau de la cuisse, la propagation de la tuberculose se fait par étapes ganglionnaires envahissant d'abord les ganglions inguinaux, puis cruraux, puis lombaires, puis rétro-hépatiques et trachéo-bronchiques, et, en même temps que ces derniers, les viscères, rate, foie et enfin poumons; la marche des lésions se fait le plus souvent ainsi avec une grande régularité.

D'autres fois, la tuberculose ganglionnaire est localisée, torpide, avec tendance à la guérison ; c'est par exemple le cas des adénites scrofuleuses de l'homme, dont la bénignité relative et la localisation contrastent avec les formes précédentes. De même dans la tuberculose d'inoculation aux cobayes, on peut trouver des adénites extrêmement limitées ne dépassant pas la zone inguinale ou crurale et suivies de guérison complète, si bien que l'autopsie des animaux ne montre plus aucune lésion au bout de quelques semaines. Ces derniers faits sont très importants pour montrer les différences de réaction des ganglions selon la virulence d'un agent infectieux. On voit déjà que le rôle du ganglion est d'opposer une sorte de barrière aux virus, barrière parfois inefficace, et dont les différentes étapes peuvent être franchies par un virus suffisamment actif, mais dont le rôle n'est pas moins certain et reste très net pour les infections atténuées.

Le rôle de défense de la barrière ganglionnaire est d'ailleurs évident même dans les infections très virulentes, où l'on voit le contraste entre la gravité de l'infection sanguine par un tel virus et sa bénignité relative lorsqu'il y a infection du tissu cellulaire et étapes ganglionnaires : la peste bubonique est évidemment très grave, mais elle l'est beaucoup moins que la forme septicémique et pneumonique. De même les infections à streptocoques sont très souvent mortelles, s'il y a septicémie, et beaucoup moins graves lorsqu'il y a réaction cellulo-glanglionnaire. Dans la syphilis, les formes ganglionnaires sont généralement moins graves que les autres.

b. *Question de l'âge du sujet.* — D'une façon générale les jeunes font une réaction ganglionnaire beaucoup plus intense. Calmette vient d'étendre cette notion générale au mode de propagation de la tuberculose chez les jeunes et chez les adultes. Chez les jeunes sujets, enfants ou petits animaux, les bacilles introduits par la voie digestive s'arrêtent plus facilement dans les premières barrières ganglionnaires, c'est-à-dire dans les ganglions mésentériques avant d'arriver aux poumons ; au contraire chez les adultes ils franchissent ces premiers ganglions sans être arrêtés et sans réaction locale, et arrivent presque

directement dans les ganglions bronchiques et au sommet du poumon. Les recherches de CALMETTE et GRYZEZ sur l'anthracose pulmonaire montrent que les particules charbonneuses sont de même plus facilement arrêtées à la première étape chez les jeunes que chez les adultes, chez qui elles se dirigent tout droit jusqu'aux poumons. Les expériences de MM. REMLINGER, KÜSS, ARLOING ont d'ailleurs contredit les résultats de CALMETTE sur ce dernier point ; mais la notion générale que l'infection ganglionnaire est plus facile et plus rapide dès les premiers relais, chez les jeunes sujets, n'en persiste pas moins. C'est que chez ces derniers le tissu folliculaire du ganglion est beaucoup plus serré, forme un filtre beaucoup plus efficace que chez l'adulte ; chez celui-ci au contraire, le tissu beaucoup plus lâche et les lymphatiques sous-capsulaires beaucoup plus volumineux, laissent facilement passer les microbes et les leucocytes qui en sont infectés.

c. *Question de l'adaption du virus.* — Dans certains cas il semble qu'un virus s'accoutume au terrain lymphatique et puisse par une certaine sorte d'adaptation progressive envahir successivement tous les territoires lymphatiques de l'économie, ganglions, rate, foie, *en respectant complètement les autres organes* par exemple les poumons qui sont pourtant d'ordinaire si souvent atteints. C'est ce que nous avons montré avec TIXIER et BONNET par l'étude clinique et expérimentale de la lymphadénie tuberculeuse.

2° Origine de l'infection des ganglions. — La voie d'apport des microbes peut être lymphatique, sanguine, digestive, ou respiratoire, sans parler de l'infection classique des ganglions tributaires d'un organe lui-même infecté.

La voie cellulaire et lymphatique est la mieux connue ; elle survient à la suite de l'infection d'un organe ou d'un point quelconque de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané.

La voie sanguine est moins importante pour le ganglion, car les microbes du sang s'arrêtent plutôt dans la rate, le foie et le poumon. Cependant, les petits vaisseaux du ganglion lui apportent des microbes, en même temps par exemple que les poly-

nucléaires que l'on voit diapédéser dans le tissu folliculaire au moment des infections généralisées avec réaction ganglionnaire; dans ces cas d'infections généralisées, tous les ganglions sont pris en masse et non successivement comme par la voie lymphatique.

La voie respiratoire était la plus admise il y a quelques années pour l'infection tuberculeuse des ganglions bronchiques. Nous avons vu que l'on a tendance actuellement à admettre plutôt le rôle prépondérant de la voie sanguine et de la voie digestive. Pour cette dernière les expériences de Behring sur les jeunes veaux, de Nicolas et Descos sur l'infection du chyle par les bacilles de Koch ingérés, celles de Calmette et Delearde montrent que le tube digestif est une porte d'entrée indiscutable pour l'infection ganglionnaire mésentérique et trachéo-bronchique, et notamment dans la tuberculose. Les microbes peuvent passer directement par les chylifères et s'arrêter dans les ganglions mésentériques (première étape d'infection chez les jeunes sujets), ou être versés dans la circulation sanguine par le canal thoracique; ils peuvent encore passer par la veine porte, et là le rôle du foie est alors considérable.

3° Réactions histologiques des ganglions. — Celles-ci ont été étudiées surtout par MM. Bezançon et Labbé et Dominici, dans les infections naturelles ou expérimentales par le staphylocoque, le bacille du charbon, le bacille ou la toxine diphtérique, la variole, etc. Bezançon et Labbé distinguent les phénomènes suivants dans la réaction du ganglion infecté.

a. *Congestion.* — C'est la 1re phase, souvent très précoce (quarante minutes après l'inoculation du charbon, deux heures et demie après l'infection diphtérique) ; les capillaires sont gorgés de sang, il y a diapédèse active de globules rouges qui deviennent libres dans les mailles du réticulum et arrivent à constituer souvent des points hémorragiques.

b. *Arrivée des leucocytes polynucléaires.* — Ceux-ci absents dans le ganglion normal, arrivent par la voie lymphatique, très nombreux dans l'infection staphylococcique et par la voie sanguine grâce à la diapédèse, avec envahissement de la nappe

réticulée, sans que le follicule ni son centre germinatif soit envahi.

c. *Disparition des éosinophiles.* — Dans le sang les leucocytes éosinophiles disparaissent à la phase aiguë de l'infection pour devenir nombreux à la convalescence ; le même phénomène se passe dans les ganglions, où ils sont pourtant si nombreux à l'état normal.

d. *Réaction des cellules du réticulum.* — Celle-ci est très précoce. Les auteurs la comparent à celle des cellules fixes du tissu conjonctif ou de l'endothélium des séreuses, étudiée par Cornil et Ranvier. Il y a tuméfaction et augmentation de volume de la cellule qui finit par s'arrondir, perdre ses prolongements, devenir libre et jouer un rôle très actif de macrophage vis-à-vis des globules rouges, des polynucléaires et des microbes.

e. *Réaction du follicule.* — En général, le follicule du ganglion s'hypertrophie et la karyokinèse se continue comme à l'état normal dans les centres germinatifs. Ceux-ci ne sont jamais envahis par les polynucléaires et ne sont jamais le siège des phénomènes de nécrose qui peuvent envahir le reste du ganglion « le follicule est pour le ganglion l'ultimum moriens », et continue jusqu'au bout son rôle de prolifération lymphoïde.

Le ganglion est donc d'une part envahi par les polynucléaires et d'autre part il produit en abondance des lymphocytes et des macrophages ; ce n'est que dans quelques cas, dans la variété (E. Weil) que le ganglion peut subir la transformation myéloïde partielle et produire quelques hématies nucléées et quelques myélocytes granuleux.

4° Rôle du ganglion dans l'infection. — Le ganglion joue donc un rôle de barrière et d'agent d'atténuation pour l'infection. Il exerce ce rôle surtout grâce à sa structure qui en fait une sorte de filtre actif et par la production incessante de macrophages dont l'action aboutit à la destruction sur place d'un grand nombre de microbes. Cette dernière fonction s'exerce vraisemblablement à l'aide des ferments de la phagocytose (sensibilisatrice et alexine) ; il est probable que la destruction intense des globules blancs dans le ganglion met

liberté une grande quantité de ces ferments protecteurs, et les ganglions jouent très probablement ainsi un rôle dans le développement du pouvoir bactéricide des humeurs. METCHNIKOFF a montré que des extraits de macrophages, obtenus en laissant macérer des ganglions dans de l'eau salée, digèrent *in vitro* les hématies d'oie ; alors que les extraits préparés avec d'autres organes (foie, rein, capsules surrénales, ovaires, cerveau, testicule) restent inactifs. Dans la fièvre typhoïde les ganglions mésentériques ne semblent pourtant pas contenir beaucoup de substance agglutinante (P. COURMONT) ; probablement la surinfection de ces organes peut-elle empêcher le développement de ces propriétés défensives (voir p. 904).

Mais d'autres fois le ganglion n'ayant pas rempli son rôle destructeur des virus conserve ceux-ci et constitue une sorte de réservoir d'où l'infection pourra plus tard repartir, alors qu'on la croyait définitivement vaincue. C'est ce qui arrive à chaque instant lorsqu'un ganglion tuberculeux latent donne naissance à une granulie, à une méningite tuberculeuse. Il est classique de trouver des ganglions trachéo-bronchiques tuberculeux comme source probable de la méningite en apparence spontanée des enfants.

§ 3. — RÉACTIONS DE LA RATE

HIPPOCRATE connaissait déjà l'hypertrophie splénique occasionnée par l'eau des marais ; MORGAGNI décrivait les lésions de la rate dans la fièvre typhoïde. Il est de notion courante que les infections amènent une augmentation du volume de la rate. Cette hypertrophie peut être aiguë et passagère (infections aiguës et curables), ou bien chronique comme cela se voit surtout dans l'impaludisme chronique. Les réactions spléniques dépendent aussi non seulement du degré de l'infection, mais aussi de sa nature ; l'hypertrophie de la rate est beaucoup plus accentuée dans certaines maladies aiguës (fièvre thyphoïde, grippe, accès palustres) que dans les autres.

On a étudié les réactions de la rate dans l'infection surtout par trois méthodes : recherche des microbes et des substances bactéri-

cides dans la rate, recherche des modifications histologiques, et influence de la splénectomie.

1° Recherche des microbes dans la rate. — Déja Ponfick, Hoffmann, Langerhans, etc., ayant injecté dans le sang d'animaux des matières colorantes insolubles avaient retrouvé ces matières surtout dans les cellules de la rate. Wissokowitsch observa que les microbes injectés dans le sang en disparaissent très vite pour s'accumuler surtout dans le foie et la rate, et que là les bacilles non pathogènes sont bientôt détruits tandis, que les pathogènes peuvent se multiplier et envahir de nouveau le sang. Hess, chez le rat blanc réfractaire au charbon et inoculé avec ce dernier, retrouva un grand nombre de bactéries dégénérées dans les phagocytes de la rate et du foie. Gamaleia, étudiant la destruction des microbes dans les organismes fébricitants vit qu'il y a un certain rapport entre la fièvre, l'hyperhémie de la rate et la présence et la virulence des bactéries dans le sang et les organes. A la période d'ascension, on trouve beaucoup de bactéries dans le sang et la rate ; dans les formes moyennes, il y a commencement de destruction de celles-ci, mais, si la virulence des microbes augmente, la fièvre et l'hypertrophie de la rate ne se produisent pas. A la convalescence, en même temps que la température s'abaisse, on voit les microbes complètement détruits disparaître de la rate et ne se retrouver plus que dans le rein. Metchnikoff a étudié minutieusement la phagocytose dans les cellules de la pulpe splénique chez toute une série d'animaux infectés par le charbon. Les recherches de Wérigo ont confirmé les précédentes, et étudié les rapports entre la leucocytose du sang, et l'hypertrophie et la phagocytose de la rate ; mais pour lui le foie jouerait un rôle encore supérieur à celui de la rate, et les bactéries trouvées dans les macrophages de la rate seraient seules détruites, tandis que celles des polynucléaires conserveraient leur virulence.

A côté de cette destruction fort vraisemblable des microbes dans la rate, il faut noter le rôle de réservoir pathogène, de laboratoire de microbes que joue cet organe dans certaines infections, notamment dans l'impaludisme et la fièvre récurrente.

Dans l'impaludisme, les hématozoaires circulent dans le sang au moment des accès et se localisent dans la rate au moment de la défervescence, d'où ils s'échapperont ensuite pour infecter l'organisme. METCHNIKOFF a vu de même, chez les singes inoculés avec le spirille de la fièvre récurrente, que, dans l'intervalle des accès, la rate constitue une sorte de réservoir pour les spirilles, tandis qu'au moment des accès ceux-ci s'en échappent pour envahir le sang. Ces phénomènes ne signifient pas que dans ces cas il n'y a pas réaction de défense dans la rate, mais tout au moins que cette réaction est insuffisante.

2° **Rôle de la rate dans la formation des substances bactéricides.** — Comme pour les ganglions, il est probable que la rate produit en abondance des substances bactéricides, notamment l'alexine et la sensibilisatrice, et que celles-ci sont mises en liberté, même dans la théorie de METCHNIKOFF et dans ce cas par phagolyse. La rate produirait surtout la macrocytase de METCHNIKOFF grâce à ses macrophages. La formation de la substance agglutinante dans la rate a été à peu près démontrée par DEUTSCH dans l'infection typhique expérimentale. P. COURMONT a recherché le pouvoir agglutinant du suc de la rate ou du sang de la veine splénique chez les typhiques soit pendant la maladie, soit à l'autopsie des sujets surinfectés : la sérosité extraite par ponction de la rate d'un typhique en voie de guérison s'est montrée agglutinante comme le sang ; au contraire le suc et le sang de la rate chez les typhiques morts de leur infection s'est montré beaucoup moins agglutinant que le sang des veines ordinaires. L'auteur en conclut que le pouvoir agglutinant disparaît dans la rate lorsqu'il y a surinfection et que celle-ci l'emporte sur les processus de défense.

3° **Influence de la splénectomie.** — On a étudié l'influence de l'ablation de la rate sur l'évolution des infections expérimentales et sur la leucocytose sanguine. Ces recherches ont abouti aux résultats les plus variables ; plusieurs sont fort contestables. Ceci s'explique par les considérations suivantes. Tout d'abord l'influence de l'opération elle-même, de la splénectomie, n'est pas sans influence sur la résistance de l'animal, et, s'il y a la

moindre infection opératoire, ou même par le seul fait de l'opération, sur la leucocytose générale ; ceci rend indicustables les résultats de toute recherche faite immédiatement apres la splénectomie : s'il y a résistance moins grande des animaux celà peut être mis simplement sur le compte de l'opération en elle-même. D'autre part comme l'ont montré MM. Jules Courmont et Duffau il faut tenir compte de deux autres facteurs : l'ancienneté de la splénectomie (car des suppléances s'établissent rapidement par les autres organes hématopoiétiques) et la différence d'action entre les divers virus (vis-à-vis desquels la rate joue nous le verrons un rôle fort différent, favorisant les uns et combattant les autres).

a. *Influence sur l'infection et l'immunisation.* — Les premiers auteurs, Roger, Kourloff, Martinotti, et Barbacci n'obtiennent que des résultats insignifiants ou contradictoires. Bardach voit une survie beaucoup plus grande des animaux non splénectomisés après inoculation par le charbon ; Soudakewitch observe le même fait de la mort plus rapide des singes splénectomisés, à qui l'on injecte des spirilles ; mais, comme le fait remarquer Tiktine le rôle de l'opération doit entrer en ligne de compte pour diminuer la résistance des animaux.

La question de l'*immunisation* chez les animaux splénectomisés est abordée par plusieurs auteurs qui arrivent à immuniser des animaux dératés aussi bien que des animaux sains : Foa et Scabia (pneumocoque), Kanthack, Charrin (bacilles pyocyaniques), Righi (bacilles d'Eberth), Bennario (tétanos). Montuori observe la diminution du pouvoir bactéricide du sang après la splénectomie, débutant quinze jours après l'opération, et persistant quatre mois.

J. Coumont et Duffau insistent sur la différence des résultats suivant l'ancienneté de l'opération et la nature des infections. Ils démontrent la résistance plus grande du lapin splénectomisé au bacille pyocyanique et à la toxine diphtérique ; la splénectomie récente favoriserait l'infection par le staphylocoque alors que le résultat serait inverse si la splénectomie est ancienne ; pour le streptocoque de Marmoreck, c'est juste l'inverse car c'est le lapin récemment splénectomisé qui résiste le mieux ; entre

ces auteurs constatent que la splénectomie n'empêche pas l'immunisation.

Blumreich et Jacoby voient aussi des cobayes dératés résister mieux que les témoins à l'infection diphtérique, pyocyanique et cholérique ; ceci serait dû à l'hyperleucocytose qui suivrait l'opération. C'est le cas de faire remarquer ici que cette hyperleucocytose est probablement causée tout simplement par l'opération intra-abdominale, que l'irritation du péritoine peut produire dans certains cas une plus grande résistance de celui-ci, et que la survivance des animaux pourrait être due à la fois à l'hyperleucycose et à l'augmentation de résistance du péritoine ; ceci montre avec quelle prudence il faut accepter des résultats qui ne prouvent peut-être rien pour ou contre le rôle de la rate.

Lépine et Lyonnet expérimentant la toxine typhique chez le chien, n'ont pas noté la diminution de la résistance de ces animaux après la splénectomie.

Quant au rôle de l'ablation de la rate sur la marche de l'infection rabique, la vaccine, et la toxine diphtérique, les travaux de Nicolas et F. Dumoulin l'ont bien mis à point. Elle paraît sans action sur la marche de l'infection rabique et de l'intoxication par la toxine diphtérique, tandis qu'elle paraît favoriser l'évolution de l'infection vaccinale par voie cutanée chez le lapin.

b. *Influence sur la leucocytose.* — Les résultats de la splénectomie sur la leucocytose sont très discutés et contradictoires. Voici ceux de Nicolas et F. Dumoulin chez le lapin. Il faut distinguer entre les infections qui déterminent de la polynucléose et celles qui donnent de la monucléose. Pour les infections à polynucléose telle que la rage, la splénectomie semble n'avoir aucune action sur la leucocytose sanguine ; tandis que dans les infections à mononucléose, et notamment dans la vaccination jennérienne du lapin par voie sous-cutanée, l'hyperleucocytose mononucléaire semble gênée par la splénectomie.

En somme tous ces résultats n'offrent pas encore une certitude absolue surtout à cause des difficultés de l'expérimentation.

4° Étude histologique de la rate dans les infections. — D'après les travaux de Bezançon, dans un grand nombre d'infec-

tions, chez l'homme ou chez l'animal, les modifications sont les suivantes. Dans les divers états infectieux, la rate exagère sa fonction normale de production de mononucléaires ce qui aboutit à l'invasion de la pulpe splénique par un nombre plus grand qu'à l'état physiologique de lymphocytes et de mononucléaires. Le plus souvent, et surtout dans les infections à streptocoques, et dans la fièvre typhoïde, ces cellules se transforment en macrophages pour la destruction des microbes et des débris cellulaires ; la rate se comporte ici exactement comme un gros ganglion.

De plus, dans certains cas, dans l'infection pneumococcique en particulier, la plupart des lymphocytes du corpuscule de Malpighi sont transformés soit en leucocytes mononucléaires, soit surtout en polynucléaires qui passent dans la pulpe splénique. Bezançon, admettant la théorie de d'Ouskow, admettait la filiation directe entre les mononucléaires et les polynucléaires. Dominici a montré que l'apparition des polynucléaires et des globules rouges nucléés dans la rate est due à ce que cet organe récupère la fonction myéloïde qu'il possédait pendant la vie fœtale ; cette réaction dépend tantôt de la prolongation de l'infection, tantôt de la nature de celle-ci. Une seule inoculation de bacilles d'Eberth n'éveille dans la rate qu'une exagération de la formation des mononucléaires avec destruction intensive des globules rouges qui sont phagocytés par les cellules de la pulpe ; mais si l'on prolonge plusieurs jours l'état infectieux expérimental, la rate se comporte alors comme la moelle osseuse : abondance et multiplication des globules rouges nucléés et des leucocytes basophiles et neutrophiles, qu'on ne trouve d'ordinaire que dans la moelle des os. Dans certaines infections comme la variole cette réaction myélocytaire est encore plus marquée : on trouve, en plus des cellules précédentes, des mégakariocytes, des myélocytes éosinophiles et des mononucléaires neutrophiles ; les globules rouges nucléés sont fréquents dans la rate des varioles hémorragiques. Tous ces processus sont beaucoup plus marqués chez l'enfant que chez l'adulte. Simon a observé des phénomènes analogues mais moins marqués dans la diphtérie, de même que Bezançon et Lamaz dans l'infec-

tion expérimentale par le charbon, le pneumocoque et le staphylocoque chez le cobaye. Mais dans ces derniers cas les réactions myéloïdes sont à peine ébauchées, et, d'une façon générale, la rate se comporte à la façon d'un ganglion lymphatique ; ce n'est que dans quelques cas qu'elle montre les réactions de la moelle des os.

5° Conclusions. — De tous les faits précédents (inoculations, splénectomie, histologie, observations cliniques), nous pouvons conclure : 1° l'hypertrophie de la rate et ses réactions histologiques varient avec les infections, mais semblent avoir le rôle général d'une réaction défensive. Cette réaction peut être aiguë en cas d'infection qui se termine rapidement soit par la défaite, soit par la victoire de l'organisme ; elle peut être chronique, donnant le syndrome des splénomégalies chroniques lorsque l'infection persiste et procède par poussées successives ; 2° le rôle défensif de la rate semble s'exercer par la phagocytose intense dont elle est le siège, par la production de nouveaux globules blancs, mononucléaires le plus souvent, et myélocytes dans certains cas ; enfin par la production de substances bactéricides et notamment du pouvoir agglutinant ; 3° lorsque l'infection est trop intense, les réactions spléniques peuvent aboutir à la nécrose et à la suppuration au point de vue anatomique, et à la disparition du pouvoir agglutinant et probablement du pouvoir bactéricide, au point de vue humoral ; 4° lorsque l'infection est chronique, la rate peut jouer le rôle d'un véritable réservoir de microbes, par exemple dans l'impaludisme et la fièvre récurrente.

§ 4. — Réactions des séreuses

Lorsque l'infection touche une séreuse elle détermine des réactions spéciales, qui aboutissent souvent à la production d'un épanchement et à l'atténuation du virus. Les séreuses paraissent être des organes de défense, des lieux de résistance à l'infection. La meilleure preuve en est que les infections des séreuses sont

très souvent des *infections atténuées*; cela est très net pour la tuberculose : les pleurésies séro-fibrineuses, les tumeurs blanches sont des tuberculoses le plus souvent atténuées.

La vivacité de la réaction et l'abondance de l'épanchement semblent souvent des phénomènes protecteurs et de bon pronostic. Mais il ne faudrait pas trop généraliser.

Il faut tenir compte avant tout du mode d'infection et de la séreuse infectée.

L'infection d'une séreuse par effraction brusque d'un liquide septique ou par propagation de voisinage, semble toujours plus grave : pleurésies secondaires des tuberculeux pulmonaires, péritonites par perforation ou en cas de hernie étranglée. L'infection par voie sanguine semble également presque toujours très grave : dans la granulie généralisée, l'infection massive des séreuses, de la plèvre notamment, est loin de revêtir le caractère de bénignité des pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses primitives. C'est probablement en partie pour cela que la méningite tuberculeuse qui n'est en somme qu'une granulie méningée d'origine vasculaire, est toujours grave. D'ailleurs les méninges sont des séreuses spéciales à réactions particulières ; nous verrons plus loin que, dans les épanchements méningés, on ne trouve pas les anticorps, les substances bactéricides ou agglutinantes, qui existent dans les épanchements pleuraux ou péritonéaux ; c'est peut-être la cause de la gravité de méningites en général, sans parler du rôle important que jouent les méninges vis-à-vis des centres nerveux.

Il faut donc distinguer entre les séreuses ; les réactions ne sont pas les mêmes pour toutes.

La nature de l'infection joue aussi un grand rôle, et chaque séreuse paraît douée d'une sensibilité ou d'une résistance variable selon l'infection. Expérimentalement, les séreuses sont tantôt plus, tantôt moins résistantes que le tissu cellulaire sous-cutané. Enfin le rôle de l'espèce animale est très grand : le péritoine du chien semble défier l'infection au cours des opérations ou des blessures les plus graves, alors que le péritoine humain est si sensible.

En tout cas les réactions générales des séreuses sont de deux

ordres : réactions cytologiques et réactions humorales, les secondes dépendant des premières.

A) — Réactions cytologiques des séreuses

De quelle façon se forment les fausses membranes, les adhérences, quel est le rôle actif ou passif de l'endothélium, nous l'avons étudié à propos des réactions anatomiques (2° partie, p. 436).

Widal et Ravaut ont mis en évidence l'importance diagnostique de l'examen cytologique des épanchements. Avant eux on distinguait seulement les épanchements purulents, hémorragiques et séro-fibrineux. Dieulafoy distinguait les épanchements histologiquement hémorragiques.

Mais Widal et Ravaut ont montré que la nature des cellules blanches des exsudats variait avec la cause de ceux-ci et pouvait servir au diagnostic (*cyto-diagnostic* de Widal et Ravaut).

Nous allons résumer les principales données acquises par les travaux de ces auteurs et de ceux qui les ont suivis dans cette voie.

1° Cytologie des épanchements pleuraux. — La formule cytologique dépend de la nature passive ou active de l'exsudat et de la nature de l'agent pathogène.

a. *Epanchements mécaniques ou passifs.* — Dans l'hydrothorax, chez les brightiques, et certains cardiaques, il n'y a pas d'inflammation, ni de fausse membrane de la plèvre ; l'endothélium pleural desquame et tombe dans le liquide qui ne renferme que très peu d'éléments autres que ces cellules endothéliales. Celles-ci se présentent sous forme de placards de grandes cellules hexagonales accolées, plus ou moins vacuolisées, ou de cellules isolées et arrondies (fig. 97). Au contraire, dans les épanchements inflammatoires on trouve toutes les variétés de globules blancs.

b. *Epanchements tuberculeux.* — Il faut distinguer les pleurésies tuberculeuses primitives et secondaires à une tuberculose pulmonaire.

α) Dans la *pleuro-tuberculose primitive* on trouve avec les globules rouges une grande quantité de *lymphocytes* (70 à 90 p. 100 globules blancs), quelques polynucléaires, parfois quelques éosinophiles. Au début de l'épanchement il y a parfois des cellules endothéliales, et davantage de polynucléaires qu'à la période d'état (Barjon et Cade). Mais la grande prédominance des

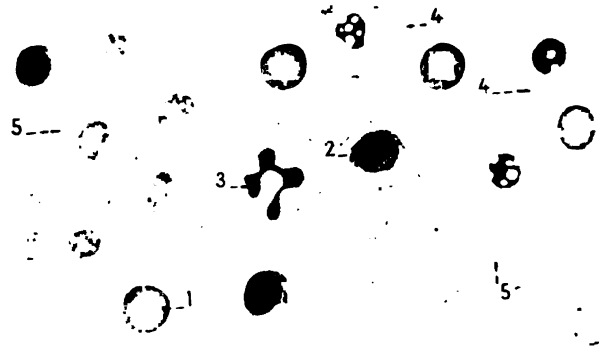


Fig. 97.
Cytologie d'un épanchement passif de la plèvre (hydrothorax).
Formule endothéliale.
1, globule rouge. — 2, lymphocyte. — 3, polynucléaire. — 4, cellule endothéliale vacuolisée. — 5, grands placards endothéliaux.

lymphocytes est un signe presque certain de la nature tuberculeuse d'un épanchement (fig. 98).

β) Dans les *pleurésies tuberculeuses secondaires*, la formule n'est plus aussi typique, et les mono et polynucléaires se mêlent aux lymphocytes pour donner une formule mixte.

c. *Epanchements septiques.* — Dans les pleurésies aiguës, causées par le streptocoque, le pneumocoque, la formule est inverse de celle de la pleuro-tuberculose primitive. Il y a prédominance des *polynucléaires neutrophiles*, avec quelques lymphocytes et une assez grande quantité de cellules endothéliales, surtout au début (fig. 99).

Les trois formules cytologiques précédentes (endothéliale,

lymphocytaire et polynucléaire) sont les plus fréquentes et les plus typiques. Il reste quelques autres types plus rares ou de signification moins nette.

d. *Epanchements à formule mixte.* — Dans un grand nombre de cas, pleurésies par infarctus (Barjon et Cade), pleurésies tuber-

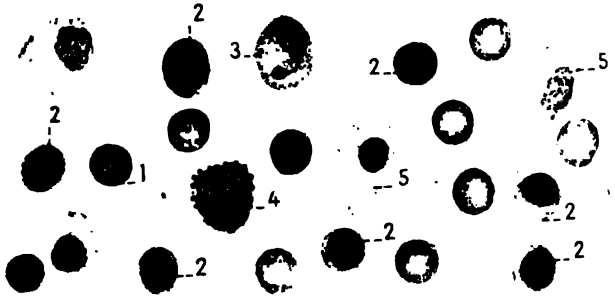


Fig. 98.

Cytologie d'une pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse primitive. Formule lymphocytaire.

1, globule rouge. — 2, lymphocyte. — 3, polynucléaire. — 4, éosinophile. 5, cellule endothéliale.

culeuses secondaires, certaines pleurésies rhumatismales... on rencontre en proportion variable et souvent à peu près égales : cellules endothéliales, polynucléaires, mononucléaires, et lymphocytes.

e. *Epanchements cancéreux.* — Les cellules caractéristiques de ces épanchements sont de grosses cellules réunies en placards et analogues à ce point de vue aux cellules endothéliales ordinaires, mais moins régulières, plus polymorphes, les unes de la grosseur des endothéliales, les autres bien plus volumineuses, et surtout avec de gros noyaux multiples, deux ou trois pour une seule cellule (Frankel, Schwalbe, Regaud, Widal et Ravaut).

f. *Epanchements à cellules éosinophiles.* — Bien étudiées par Widal et Ravaut, par Barjon et Cade, ces pleurésies renferment une proportion variable d'éosinophiles (de 2 à 22 p. 100) ; elles sont souvent de nature tuberculeuse. Le pronostic indiqué par les éosinophiles paraît plutôt favorable (Barjon et Cade).

2° Cytologie des autres épanchements. — Les réactions cytologiques présentent une constance et une signification bien moins grandes dans les épanchements du péritoine, des articulations, des méninges. Sans doute les épanchements passifs (ascites, hydrocèles essentiels) sont toujours caractérisés par la présence presque exclusive des cellules endothéliales, mais les

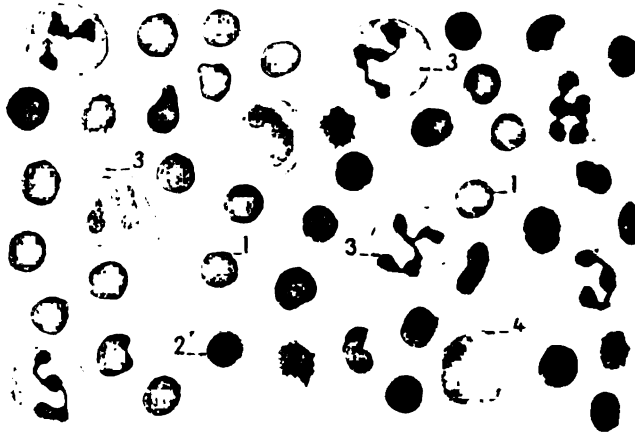


Fig. 99.
Cytologie d'une pleurésie séro-fibrineuse à pneumocoques.
Formule polynucléaire.
1, globule rouge. — 2, petit mononucléaire. — 3, polynucléaire.
4, cellule endothéliale.

épanchements inflammatoires ont des formules plus variables que ceux de la plèvre.

Cependant pour les hydrocèles symptomatiques, les résultats sont identiques à ceux des pleurésies (endothéliums pour l'hydrocèle essentiel, polynucléaires pour les épanchements des orchites infectieuses, lymphocytes pour les hydrocèles tuberculeux (Widal et Ravaut, Tuffier et Milian).

Pour les ascites inflammatoires, les résultats sont plus variables (Cade) et d'ailleurs d'une application diagnostique moins utile que ceux des pleurésies.

Quant au liquide céphalo-rachidien, les travaux de WIDAL, RAVAUT et SICARD, ceux de R. MONOD, BABINSKI, NAGEOTTE, JOFFROY, DUPRÉ et MONOD, CADE ont montré l'importance de son examen cytologique dans les méningites et les diverses affections nerveuses.

Dans les névroses, les névrites périphériques, les tumeurs cérébrales non corticales, il n'y a pas de réaction méningée et pas de leucocytose du liquide. Dans les affections nerveuses, telles que la paralysie générale et le tabes, la lymphocytose est constante et précoce, et témoigne de la réaction inflammatoire des méninges. Mais la lymphocytose se voit aussi, en dehors des réactions méningées de la syphilis, dans les infections ou intoxications (alcool) produisant le zona. Dans les méningites, la polynucléose indique ordinairement la nature septique (pneumocoque, méningocoque, etc...) et la lymphocytose la nature tuberculeuse de l'inflammation méningée ; mais la concordance n'est pas aussi absolue que pour les pleurésies.

3° Origine des leucocytes des épanchements. — On voit quelle variété de réactions cellulaires peuvent présenter les séreuses infectées. On a beaucoup discuté sur la nature et l'origine de ces formes cellulaires.

On a cru d'abord que chaque infection déterminait une réaction pour ainsi dire spécifique ; ainsi la tuberculose aurait toujours déterminé de la lymphocytose. Si cela est vrai, en clinique, et pour la pleuro- tuberculose primitive, cela ne l'est plus pour les épanchements secondaires et les pleurésies expérimentales ; *c'est l'intensité et le mode d'infection qui font varier la formule cytologique plus que sa nature.*

M. WIDAL explique la formule de la pleurésie tuberculeuse essentielle par la formation de la fausse membrane fibrineuse, qui empêche l'endothélium de desquamer (sauf au début) ; les lymphocytes se produiraient dans la fausse membrane elle-même.

Pour PATELLA, MONTAGARD, les lymphocytes dériveraient des polynucléaires ou plutôt ne seraient que de pseudo-lymphocytes

formés par les débris des polynucléaires. Cette opinion a été combattue par BARJON et CADE.

B) — RÉACTIONS HUMORALES DES SÉREUSES

Ces réactions humorales font encore mieux que les précédentes la preuve du rôle des séreuses dans la défense. C'est dans le péritoine du cobaye immunisé contre le vibrion cholérique que PFEIFFER a démontré le phénomène de la bactériolyse.

1° Épanchements actifs et passifs. — Les *épanchements passifs* ou *transsudats* sont ceux qui résultent d'une cause mécanique et sans inflammation de la séreuse ; ils sont souvent clairs comme de l'eau ou d'un jaune très pâle, et renferment peu d'albumine, très peu de fibrine, pas de substances spécifiques bactéricides ou agglutinantes.

Les *épanchements actifs* ou *exsudats* résultent de l'inflammation de la séreuse ; ils sont purulents, hémorragiques, chyliformes ou séro-fibrineux, renferment toujours beaucoup d'albumine et de fibrine, et des substances antimicrobiennes.

La distinction entre exsudats et transsudats n'est pas absolue ; pour beaucoup d'auteurs il y aurait inflammation de la séreuse même en cas de transsudats (hydrothorax, ascite) ; en tout cas la clinique montre tous les intermédiaires.

2° Composition et toxicité des épanchements. — Les *transsudats* sont alcalins, de densité inférieure à 1.016, ne coagulent pas ou très peu. Ils renferment du fibrinogène, de la sérum-globuline, de la sérine, des matériaux extractifs (urée, cholestérine...).

Les *exsudats* sont de densité plus élevée, supérieure à 1.015, plus riches en matériaux fixes, et surtout en fibrine (MEHU CARRIÈRE, P. COURMONT) qui peut aller à 2 et 3 p. 100.

La quantité de fibrinogène spontanément coagulable influe sur la coagulation spontanée du liquide. Un liquide de pleurésie tuberculeuse coagule en un gros caillot tremblotant, souvent peu rétractile, plus ou moins volumineux. Ce coagulum emprisonne

toutes les particules solides, cellules et microbes : ceci montre la nécessité de dissocier ce caillot pour la cytologie, ou de le digérer pour l'inoscopie (Jousset), ou de l'injecter pour l'inoculation du microbe pathogène. Le sérum qui se sépare du caillot ne renferme presque pas de cellules ni de microbes.

Le chlorure de sodium des épanchements joue un grand rôle dans leur formation et leur résorption (voir p. 636).

La matière colorante de ces liquides (jaune pâle, jaune d'or, verdâtre, dichroïque) provient des transformations de l'hémoglobine des globules rouges qui s'y sont détruits ; on y trouve souvent des pigments biliaires.

Nous avons étudié en 1900 la *toxicité des épanchements des séreuses* (*Archives de pharmacodynamie*). Voici les résultats. La toxicité expérimentale pour le lapin de ces épanchements de l'homme est toujours bien inférieure à celle du sérum humain normal. Les épanchements les moins toxiques sont les exsudats non inflammatoires (hydrothorax, ascites des cirrhoses) ; les plus toxiques sont en général les épanchements tuberculeux, ceux de la plèvre surtout. L'analyse chimique des liquides inoculés n'a pas permis de rapporter les variations de toxicité à celles d'une substance donnée. Il semble que souvent la toxicité des épanchements tuberculeux soit en proportion directe de la gravité de la maladie et indique un mauvais pronostic.

Nous avons constaté avec le liquide des pleurésies tuberculeuses un phénomène paradoxal appelé depuis par Richet « *anaphylaxie* » (voir p. 190). Un cobaye de 400 à 500 grammes supporte sans mourir une injection sous-cutanée ou intra-péritonéale de 20 à 30 centimètres cubes de liquide de pleurésie tuberculeuse ; or dans plusieurs expériences nous avons amené la mort de l'animal avec quelques doses de 1/2 ou 1 centimètre cube, répétées à quelques jours d'intervalle, du même liquide qui ne tuait pas à la dose massive de 25 centimètres cubes. Ces expériences datent de 1896 et ont été publiées en 1900 ; en 1902 M. Richet faisait connaître des faits analogues concernant le poison des actinies, et leur donnait le nom d'anaphylaxie.

La toxicité des liquides de pleurésies tuberculeuses tient probablement en partie à des produits analogues à la tuberculine

qu'ils contiennent. DEBOVE et RENAULT ont déterminé de la fièvre chez les tuberculeux en leur injectant de leur propre liquide pleurétique.

3° Les anticorps des liquides des séreuses. — Les globules blancs des épanchements et probablement aussi les cellules endothéliales sécrètent des substances défensives et surtout des anticorps.

α) La *fibrine* des épanchements constitue probablement un mode de défense ou du moins en est une manifestation. Nous avons toujours observé que les pleurésies à liquide riche en fibrine guérissaient mieux que les autres ; les épanchements des granuliques coagulent peu.

β) Les *substances bactériolytiques* sont formées dans les séreuses des immunisés. La bactériolyse, ou *phénomène de Pfeiffer*, c'est-à-dire la destruction et la mise en granules des bactéries par le liquide séreux en dehors de tout élément figuré, a été démontrée *in vivo*, dans le péritoine de cobayes immunisés contre le choléra ; le phénomène est général et a été reproduit avec d'autres microbes (voir p. 878). METCHNIKOFF soutient que ces substances bactéricides proviennent des globules blancs détruits dans le péritoine, de la phagolyse ; il est probable que l'endothélium joue aussi un rôle.

C'est par ce mécanisme que se forment des substances analogues dans les inflammations spontanées des séreuses.

γ) Dans la pleurésie tuberculeuse, le liquide est *bactericide* dans une certaine mesure pour le bacille de Koch (PAUL COURMONT, *Soc. de Biologie*, 1898)

δ) *Pouvoir agglutinant, séro-diagnostic local, séro-pronostic.* Le pouvoir agglutinant des sérosités pleurales des typhiques a été constaté dès 1896 par WIDAL et SICARD, puis par nous-mêmes (voir p. 905 : Répartition du pouvoir agglutinant). Tantôt il s'agit d'une simple transsudation des agglutinines du sérum, tantôt d'une formation *in loco*.

Nous avons étudié le pouvoir agglutinant sur le bacille de Koch des sérosités tuberculeuses (plèvre, péritoine, articulations, méninges). Le liquide céphalo-rachidien n'est jamais aggluti-

nant, soit dans la fièvre typhoïde (WIDAL et SICARD, P. COURMONT), soit dans la méningite tuberculeuse, ce qui empêche tout séro-diagnostic avec ce liquide.

L'étude des pleurésies tuberculeuses nous a montré les faits les plus intéressants. L'épanchement pleural est le plus souvent agglutinant pour le bacille de Koch, tantôt moins, tantôt plus que le sérum sanguin. Ce dernier fait prouve qu'il y a dans la plèvre accumulation ou plutôt *formation in loco* de substance agglutinante. Le *séro-diagnostic* des pleurésies tuberculeuses avec le liquide épanché donne de très bons résultats. Nous l'avons appelé *séro-diagnostic local*, par opposition avec le séro-diagnostic général qui se fait avec le sérum de la circulation générale.

L'intensité du pouvoir agglutinant des épanchements est en raison inverse de la gravité de la maladie. Les agglutinations élevées se rencontrent dans les cas qui guérissent et surtout dans la pleuro-tuberculose primitive; l'absence de pouvoir agglutinant indique au contraire les formes graves et mortelles épanchements granuliques, pleurésies secondaires, etc...) De l'étude de 112 cas suivis pendant huit ans nous avons pu déduire les conclusions précédentes et des données importantes de *séro-pronostic : les pleurésies tuberculeuses dont l'épanchement est agglutinant guérissent environ trois fois sur quatre ; celles dont l'épanchement n'agglutine pas sont mortelles environ trois fois sur quatre* (voir : Séro-pronostic des pleurésies tuberculeuses. *Presse médicale*, novembre 1905).

Ceci est applicable, quoique moins exactement, aux autres séreuses, et notamment aux méninges dont l'inflammation toujours mortelle ne détermine jamais de formation ni même de localisation d'agglutinines.

4° Pouvoir hémolysant. — Le pouvoir hémolytique des épanchements, très intéressant en théorie, offre aussi des applications pratiques. Il a été étudié surtout dans le liquide céphalo-rachidien, par M. BARD. « Indépendamment des contributions que les variations du pouvoir hémolytique peuvent apporter à la pathologie générale, ou à l'étude pathologique de certains

délires et de certaines convulsions, elles doivent entrer en ligne de compte pour le diagnostic différentiel de nombre d'affections du système nerveux central » (BARD).

4° Perméabilité pleurale, isotonie. — A la question du passage des agglutinines et autres anticorps du sang à la plèvre, à celle du pouvoir hémolysant des épanchements, est liée celle de la perméabilité pleurale et de l'isotonie des liquides épanchés.

La formation, l'augmentation, puis la résorption des épanchements, et la présence dans ces liquides des diverses substances énumérées plus haut, tient-elle à des variations de la perméabilité pleurale ou du degré de concentration réciproques du sérum sanguin et de la sérosité ? Quel rôle joue la barrière endothéliale ? Est-elle purement passive à la façon d'une membrane dialysante, ou active et secrétante ? C'est ce qu'ont étudié les travaux de CASTAIGNE sur la perméabilité des séreuses au bleu de méthylène, à l'iodure de potassium, ceux de WIDAL et RAVAUT, de SICARD, de BERNARD sur la cryoscopie des épanchements, etc...

Nous avons vu (p. 836) le rôle joué par le chlorure de sodium et la concentration moléculaire dans la formation des épanchements. Au début des pleurésies, il y a perméabilité pleurale de dehors en dedans, du sang à la cavité séreuse ; c'est la période d'augmentation. Puis, à la période de résorption, c'est l'inverse. Souvent l'épanchement reste stationnaire et il n'y a pas d'échanges.

Les méninges sont généralement imperméables du dehors au dedans, mais non du dedans au dehors.

Quoi qu'il en soit, il faut attribuer le rôle principal et actif à la séreuse elle-même. L'endothélium sécrète, pour ainsi dire, une partie des substances qu'on décèle dans les épanchements ; d'autre part, la séreuse se modifie, sous l'influence des produits toxiques ou infectieux, pour laisser entrer, retenir ou laisser sortir celles qui viennent du sérum sanguin ou y retournent.

5° Rôle des épanchements des séreuses. — Les épanchements sont sans doute des produits anormaux et morbides ; ceux qui sont purulents, par exemple, ne jouent aucun

rôle bienfaisant et ne sont que le témoin, le reliquat de l'infection. Mais on a peut-être trop eu la tendance de considérer comme tels les épanchements séro-fibrineux. Ils peuvent avoir un rôle mécanique utile dans la pleurésie tuberculeuse en isolant l'une de l'autre les deux surfaces pleurales recouvertes de néo-membranes tuberculeuses (Le Damany). De plus les propriétés bactéricides, agglutinantes, jouent certainement un rôle dans la défense pleurale. Il se passe spontanément dans cette séreuse ce qui se passe dans le péritoine du cobaye immunisé où les vibrions injectés sont détruits par l'action des humeurs bactériolytiques (phénomène de Pfeiffer). Nous avons vu combien il est remarquable que les sérosités les plus agglutinantes soient celles des pleurésies tuberculeuses curables, et surtout que l'absence de pouvoir agglutinant soit d'un si mauvais pronostic.

D'ailleurs l'observation clinique seule nous a montré depuis longtemps que ce sont les pleurésies à grand épanchement qui guérissent le mieux (Josserand, thèse de Pallasse). Il faut faire exception pour les pleurésies granuliques, où de vastes épanchements séreux récidivent avec une rapidité extrême; mais dans ces cas il n'y a pas de propriété agglutinante. Lorsque la réaction humorale locale est franche et intense, le pronostic est meilleur, la défense se fait mieux (pleurésies, péritonites ascitiques, hydarthroses). La quantité de fibrine contenue dans l'épanchement semble aussi proportionnelle à l'intensité des réactions favorables.

On voit par cela combien est délicate la question de l'*opportunité des ponctions évacuatrices* (en dehors des cas d'urgence). Certains veulent assécher la plèvre, considérant la sérosité comme une humeur peccante toujours nuisible. D'autres d'après les considérations précédentes, seraient tentés de toujours respecter l'épanchement. M. Mollard a discuté ces hypothèses. Pour nous, il faut considérer la période critique, où l'épanchement cesse d'augmenter (étude de la perméabilité pleurale) et de se reproduire, et ne jamais ponctionner avant ce moment (sauf urgence). Ensuite, si le liquide ne se résorbe pas et risque de s'enkyster, il faut ponctionner le plus tôt possible. S'il se résorbe bien, nous croyons qu'il vaut mieux laisser se faire cette résorp-

tion, surtout lorsque l'étude des propriétés bactéricides, agglutinantes peut montrer la nature favorable du liquide. Nous ne posons point là, d'ailleurs, des règles précises, mais des données générales pour guider dans l'étude de l'utilisation des réactions séreuses.

§ 5. — Réactions des organes viscéraux

Dans la plupart des maladies infectieuses générales il y a septicémie durable ou temporaire ; les microbes sont lancés pour plus ou moins longtemps dans la circulation générale et rencontrent les différents viscères. Ceux qui proviennent du tube digestif peuvent passer d'abord par la veine porte et le foie (s'ils n'ont pas pris la route des chylifères) ; dans tous les autres cas ils passent par la circulation veineuse générale et arrivent d'emblée aux poumons avant d'être lancés dans la circulation artérielle et capillaire générale.

Wérigo avait déjà vu que les microbes injectés dans le sang n'y demeurent pas et s'arrêtent rapidement dans les organes, surtout le foie et la rate. Roger a montré que les divers organes ont un rôle d'arrêt qui varie à la fois selon l'organe et selon le microbe. C'est plus dans les organes que dans le sang, que se passe la lutte entre les envahisseurs pathogènes et les cellules de l'organisme (cellules mobiles, cellules fixes, cellules des parenchymes). Les expériences pour mettre ce point en évidence consistent surtout à injecter chez les animaux des microbes dans les divers territoires circulatoires : carotide, veines de la grande circulation (pour le poumon), veine porte (pour le foie), etc... Les microbes injectés dans un vaisseau s'arrêtent en grand nombre dans le premier réseau capillaire qu'ils traversent, peut-être par une sorte d'adhérence moléculaire comme dans un filtre; mais certains organes jouent en plus un rôle spécial.

Le *poumon* semble atténuer un peu le bacille du charbon et le staphylocoque et davantage le streptocoque (Roger). Il retient facilement les bacilles de Koch injectés dans les veines (Jousset, Paul Courmont). MM. Arloing et Forgeot ont montré que l'encre

de Chine injectée dans les veines et allant droit au poumon ne s'y arrête pas, mais est fixée plutôt dans les autres parenchymes.

1° Rôle du foie. — Le foie peut recevoir le virus par trois voies principales : la voie lymphatique, la voie artérielle et la voie veineuse.

Werigo a constaté après injection de bacilles du charbon dans les veines de la circulation générale « que le foie est un organe naturellement réfractaire contre le charbon, un organe qui détruit les bactéries de cette maladie avec une grande énergie, même dans les cas où elles se multiplient dans les autres organes ».

Roger a constaté que l'action du foie sur les poisons varie avec la nature de ceux-ci (p. 829) ; il en est de même, dit-il, pour les microbes : quelques-uns s'y arrêtent et y périssent ; tels sont le bacille charbonneux, celui de la dysenterie, le staphylocoque, le champignon du muguet ; d'autres s'y développent facilement (streptocoque, coli-bacille) ; ils peuvent même y exalter leur virulence ; MM. Teissier et Guinard ont constaté un fait analogue pour les toxines. M. Teissier enseigne que le bacille de la tuberculose acquiert une virulence plus grande lorsqu'il a forcé l'étape hépatique.

L'état du foie au moment de l'infection a une grande importance ; de même que, pour son rôle vis-à-vis des poisons, Roger a constaté que sa richesse en glycogène est la meilleure condition pour qu'il exerce son rôle antimicrobien. Le jeûne et les poisons qui diminuent le glycogène du foie diminuent aussi sa résistance. P. Teissier a montré que le glycogène est bactéricide *in vitro*. Il ne s'en suit pas que le glycogène soit par lui-même la cause du rôle protecteur du foie, mais il est certainement le témoin du bon état et du bon fonctionnement de la cellule hépatique vis-à-vis de certains microbes, comme vis-à-vis de certains poisons. Nous avons d'autre part constaté que le glycogène est un bon milieu de culture pour le bacille de la tuberculose (en cultures homogènes) ; ce fait cadre bien avec les vues de M. J. Teissier sur l'exaltation de ce bacille après son passage dans le foie.

		BACILLE du charbon.	STAPHYLOCOQUE	STREPTOCOQUE			
Mort	très rapide	Aorte.	Carotide.	V. porte.	V. porte.	»	Carotide.
		A. fémorale.			A. carotide.	»	»
	plus ou moins rapide mais constante	Veines périphériques.	Aorte.	Aorte.	»	Veines périphériques.	Aorte.
		»	A. fémorale.	A. carotide.	»		
				A. fémorale.	»		
		A. carotide.			»		
	inconstante	»			Veines périphériques.	»	»
		»	Veines périphériques.		Aorte.	»	»
Survie	fréquente	»	»	Veines périphériques.	»	»	»
							»
	presque constante	V. porte.	V. porte.	»	»	V. porte.	V. porte.
							A. rénale.

Le tableau ci-joint, emprunté à ROGER, montre les variations de virulence des différents microbes suivant qu'ils ont été injectés par telle ou telle voie et ont rencontré d'abord tel ou tel organe.

Les microbes qui arrivent au foie par la veine porte ont d'ailleurs déjà subi l'action soit de la rate, soit du tube digestif. Nous avons vu le rôle de la rate, gros ganglion protecteur placé entre le foie et la circulation générale, mais qui peut aussi se conduire comme un réservoir de poisons et de virus.

2° Rôle du tube digestif. — Le tube digestif et notamment l'intestin jouent un rôle analogue de réceptacle de poisons et de microbes que le foie sera chargé d'arrêter et de détruire, mais aussi d'organe protecteur qui lui-même arrête et atténue de nombreux germes infectieux.

D'anciennes expériences de STRAUSS, WURTZ, HAMBURGER ont établi le rôle antiseptique du suc gastrique ; cette action très nette *in vitro* paraît bien faible *in vivo* à cause de la dilution rapide de l'acide chlorhydrique du suc stomacal.

Cependant les altérations microbiennes de l'estomac sont relativement rares même pour des infections fréquentes sur l'intestin (fièvre typhoïde, tuberculose). L'acidité du suc gastrique joue certainement un rôle ; comme le fait remarquer CHARRIN, l'alcalinisation préalable de l'estomac favorise le pouvoir pathogène des microbes introduits par cette voie (choléra). Mais précisément, si l'acidité stomacale protège cet organe, l'alcalinité du suc intestinal serait inversement favorable à l'action des germes pathogènes.

Il faut deux à six heures de contact avec le suc gastrique pour la destruction des bacilles du choléra et de la fièvre typhoïde, et une journée entière pour le bacille de Koch. Or bien avant que ces germes soient tués (en adoptant ces chiffres comme constants) l'estomac s'est débarrassé et ainsi protégé, mais aussi a versé le chyme acide dans le duodénum où il s'alcalinisera, condition favorable aux germes pathogènes. Il est vrai que là s'exerce l'action de la bile défavorable surtout aux germes saprophytes, beaucoup moins d'ailleurs aux pathogènes. CORRADO,

Létienne, MM. J. Teissier et Baron ont montré l'importance du rôle antiseptique et antiputride de la bile.

Il est fort probable que l'action combinée des sucs digestifs digère certaines bactéries ou les atténue. Il faut tenir compte aussi de la diminution des bactéries par concurrence vitale entre elles. La meilleure preuve en est la courbe ci-jointe, de

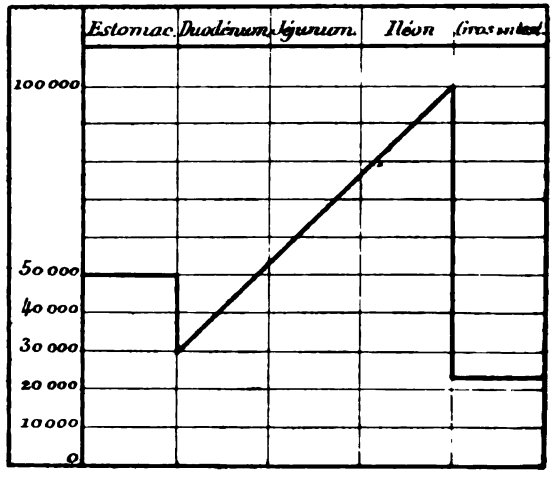


Fig. 100.
Courbe du nombre proportionnel des microbes dans les différents segments du tube digestif (Gilbert et Dominici).

Gilbert et Dominici, qui montre que chez le chien le nombre des microbes, assez élevé dans l'estomac, s'abaisse dans la première portion du duodénum, s'élève au maximum dans l'iléon pour retomber ensuite au minimum dans le gros intestin ; de telles variations sont la preuve d'une destruction souvent très intense des germes dans le tube digestif. Il ne faut pourtant pas exagérer l'importance de cette défense.

Lorsque par suite de la constipation, de l'occlusion intestinale, etc., l'évacuation mécanique de l'intestin est entravée, le nombre et la virulence des microbes augmente immédiatement

D'autre part, si certains virus sont inoffensifs absorbés par le tube digestif, ce phénomène de protection n'est pas aussi actif, pour les microbes que vis-à-vis des toxines ou des antitoxines. La cellule épithéliale de la muqueuse intestinale a comme rôle essentiel de transformer les substances chimiques (aliments, poisons, toxines, anticorps) et de ne pas les laisser passer dans leur état primitif, ou de ne les laisser passer qu'en très petites quantités (par exemple les agglutinines). Mais elle ne semble pas avoir ce rôle vis-à-vis des microbes. Ceux-ci peuvent traverser la muqueuse sans qu'il faille d'ailleurs une altération de celle-ci. Ce passage des microbes est peut-être même constant; il se produit au moment de la digestion, et il y a alors une véritable inondation du sang par les bactéries; le sang des animaux saignés pendant la période digestive renferme des microbes. Ce passage sans altération de la muqueuse avait été démontré par Dobroklonsky; Nicolas et Descos l'ont prouvé pour le bacille tuberculeux, en retrouvant dans les chylifères des bacilles de Koch ingérés avec les aliments. Les expériences et les théories de Behring, de Calmette sur l'origine surtout intestinale de la tuberculose pulmonaire ont appuyé ces faits et leur ont donné un grand retentissement.

Les germes pathogènes (tuberculose, choléra, fièvre typhoïde) résistent donc facilement à l'action des sucs digestifs. Plusieurs cultivent facilement dans le suc intestinal et les solutions de trypsine. Gilbert et Dominici ont constaté que la bile n'est pas un milieu toujours défavorable aux germes microbiens. Des recherches récentes ont montré que le bacille de la fièvre typhoïde peut persister pendant des années dans les selles des convalescents (Klinger, Kayser) et exister dans les matières de sujets bien portants ayant approché des typhiques (Remlinger, Klinger). La bile de la vésicule peut contenir des bacilles d'Eberth plusieurs années après une fièvre typhoïde, et on en trouve presque toujours à l'autopsie des typhiques (Forster et Kayser, Ehret et Stolz, Brion et Kayser). Gilbert a étudié le microbisme normal des voies biliaires qui contiennent des bacilles aérobies et anaérobies.

Toutes ces recherches démontrent : 1° l'imperfection de la

défense du tube digestif, par la bile, les sucs digestifs, contre les bactéries pathogènes les plus redoutables; 2° la stagnation de celles-ci dans les voies digestives; 3° leur passage à l'état virulent à travers la muqueuse intestinale. L'importance de ces faits est extrême au triple point de vue de l'*hygiène* (dissémination des germes par les matières fécales de sujets non malades), de la *pathogénie des maladies* (origine intestinale de la tuberculose des broncho-pneumonies, et d'un grand nombre d'infections) et de la *thérapeutique* (nécessité d'une évacuation intestinale normale, rôle des régimes favorisant la purification du milieu intestinal tels que le régime lacté, importance de l'antisepsie intestinale).

3° Rôle du rein. — Dans la défense contre les poisons, le rein joue le rôle capital que nous avons vu. Contre les microbes il se borne à un rôle secondaire par rapport à celui des organes précédents. Il élimine les microbes, Bouchard l'a démontré le premier; cette élimination est fort abondante à la fin des maladies et débarrasse l'organisme de germes nuisibles. D'autre part il peut être lésé lui-même au cours de cette fonction, et les néphrites ainsi développées en sont la preuve. Enfin l'élimination des germes par l'urine a une importance capitale pour l'hygiène et la prophylaxie. Lesieur a bien montré que les urines des typhiques renferment pendant longtemps des bacilles d'Eberth et sont ainsi une source de contagion d'autant plus dangereuse qu'elle était jusqu'ici méconnue.

CHAPITRE II

RÉACTIONS HUMORALES

De tout temps on a attribué un grand rôle aux « *humeurs* » dans la production des phénomènes pathologiques. Mais les réminiscences historiques nous plongeraient dans de trop vastes problèmes, insolubles pour la plupart en ce moment. Il nous faut les limiter et ne marcher que sur un terrain sûr, celui des faits.

Les modifications physiques et chimiques humorales nous rendront peut-être compte un jour de tous les phénomènes pathologiques, car, en somme, c'est par l'intermédiaire des humeurs et du milieu intérieur qu'agissent la plupart des organes et des sécrétions, et réciproquement que se diffusent la plupart des agents morbides et surtout des toxiques (inorganiques ou organiques, végétaux ou animaux). Mais à l'heure actuelle quelques-unes seules de ces modifications sont bien établies.

Le rôle des modifications humorales dans la pathogénie des *maladies de la nutrition* ou *par auto-intoxication* a été étudié avec ces maladies elles-mêmes dans les premiers chapitres de cette troisième partie, avec les échanges phosphorés, azotés, uriques, avec le chlorure de sodium, avec la pathogénie de la goutte, du diabète ou de l'obésité, de l'urémie ou de l'ictère; nous y avons vu que les modifications du sang en acide urique, en chlorure de sodium, en phosphates, etc., la présence ou l'absence de certains ferments (glycolytique, lipasique, etc.) jouaient un rôle capital dans les maladies générales.

Mais il nous reste à envisager les modifications humorales dans leurs rapports avec les intoxications et les infections et sur-

tout au point de vue de la défense organique, des processus antitoxiques et anti-infectieux.

Aussi bien, les découvertes se sont multipliées sur ce point, brillantes et fécondes depuis vingt-cinq ans ; d'une part, elles ont aidé à l'explication du mystérieux phénomène de l'immunité (théorie humorale de l'immunité), d'autre part elles ont conduit à des applications pratiques du plus haut intérêt pour le diagnostic (séro diagnostic), le pronostic (séro-pronostic), le traitement (sérothérapie).

ARTICLE PREMIER

GÉNÉRALITÉS

Bien que nous devions étudier en détail dans les articles suivants les différentes propriétés antimicrobiennes, antitoxiques, vaccinantes, etc., des sérums, il n'est pas sans intérêt de jeter un coup d'œil d'ensemble et de fixer des notions générales mais très précises sur ces propriétés et notamment sur cette catégorie de substances d'une haute importance biologique qu'on appelle les « *anticorps* ».

On peut distinguer parmi les propriétés humorales qui s'opposent à l'infection ou l'intoxication deux catégories distinctes.

1° Les *propriétés humorales indifférentes* ou banales dont l'action contre l'infection ou l'intoxication semble prouvée par les faits, mais sans qu'elle paraisse dirigée contre un processus spécifique : alcalinité du sérum, rôle du chlorure de sodium, richesse des humeurs en fibrine, etc...

2° Les *propriétés humorales spécialement dirigées* contre le microbe ou la cellule étrangère ou ses produits de sécrétion et de composition.

Ces propriétés s'exercent surtout au moyen des «*anticorps*» substances qui n'ont pas été isolées, dont on ne connaît pas même la nature, et que l'on distingue cependant, grâce à leurs

propriétés spéciales, surtout leur mode de résistance à la chaleur, et leur action élective sur les cellules étrangères à l'organisme ou les produits de sécrétion de celles-ci.

1° Conception générale des propriétés humorales et des anticorps. — En somme, on en est arrivé à cette conception générale que lorsqu'une cellule étrangère ou une substance albuminoïde dérivant directement d'une cellule vivante (sérum du sang, toxines des microbes, etc.), est introduite dans un organisme, il se produit dans les humeurs de cet organisme des « *anticorps* » spécifiques dont l'action est de détruire (propriété bactéricide et cytolytique), de précipiter (précipitines), d'agglutiner (agglutinines), de neutraliser (antitoxines) ces corps (microbes ou cellules) ou ces substances (matières albuminoïdes, sérums, toxines). On voit la haute portée générale de pareils faits dont la conséquence sera peut-être un jour de conduire à la pathogénie et à la thérapeutique de la plupart des maladies causées par une cellule vivante étrangère ou les produits qui en dérivent.

On a déjà appliqué les notions sur l'hémolyse spécifique à la pathogénie de certaines maladies du sang, de l'hémoglobinurie, et à la médecine légale ; celles sur le pouvoir bactéricide et antitoxique, à la sérothérapie ; celles sur les précipitines à la médecine légale ; celles sur l'agglutination, au diagnostic et au pronostic.

2° L'alexine et les anticorps. — Il faut distinguer : l'*alexine* et les *anticorps*.

- **Alexine (Büchner) ou complément (Ehrlich) ou cytase (Metchnikoff).**
  - *Action :* Bactériolyse et cytolyse.
  - *Nombre :* pour Büchner :
    - Une seule agit sur toute cellule ou microbe étrangers.
    - Pour Metchnikoff :
    - Deux
      - *macrocytase :* destruction des cellules volumineuses.
      - *microcytase :* destruction des microbes.
    - Pour Ehrlich : Multiplicité des alexines.

ANTICORPS Différents anticorps	SENSIBILISATRICES (BORDET) [*Synonymes* : fixateurs (METCHNIKOFF), ambocepteurs (LEVADITI), desmon (LONDON), zwischenkörper (EHRLICH) *Action :* se fixer sur les cellules ou microbes pour les rendre sensibles à l'action de l'alexine. AGGLUTININES (GRÜBER-BORDET). *Action :* agglutiner entre eux les microbes ou les cellules. PRECIPITINES (TTCHISTOWITCH, BORDET). *Action :* précipiter en flocons la sérine ou les solutions de certains corps albuminoïdes. ANTITOXINES (BEHRING et KITASATO). *Action :* neutraliser *in vitro* ou *in vivo* l'action de la toxine correspondante.

L'*alexine* ou cytase est la substance bactéricide ou cytolytique des sérums; elle agit surtout sur les microbes ou cellules qui ont été préalablement préparés ou sensibilisés par un anticorps spécial du sérum, appelé sensibilisatrice.

Pour BÜCHNER il y a une seule alexine agissant sur tous les éléments étrangers microbes ou cellules ; pour METCHNIKOFF, EHRLICH il y a plusieurs alexines.

Les *anticorps* sont au contraire fort nombreux : on distingue les *sensibilisatrices*, les *agglutinines*, les *précipitines*, les *antitoxines* et pour chacune de ces catégories il y a autant d'anticorps spécifiques qu'il y de cellules ou de microbes à sensibiliser ou à agglutiner, de sérums à précipiter, de toxines à neutraliser, etc.

Les propriétés comparées de l'alexine et des anticorps sont résumées dans les tableaux précédent et suivant.

3° Origine des propriétés humorales anticellulaires et antitoxiques. — Les humeurs constituent le milieu intérieur dans lequel les cellules trouvent, d'une part, avec les substances nutritives, les substances toxiques et même les microbes, et, d'autre part, déversent leurs produits de sécrétion utiles ou nuisibles. Le plasma sanguin, les exsudats des séreuses en sont des exemples typiques.

Les humeurs contiennent donc des substances nuisibles (voir

auto-intoxications, microbes, toxines), des substances alimentaires (voir nutrition), et des substances utiles pour la défense contre les microbes et les poisons. Ce sont ces dernières que nous voulons seules envisager ici. Comme toutes les autres elles sont d'origine cellulaire ; la cellule est par ses sécrétions la cause de toute modification humorale.

PROPRIÉTÉS COMPARÉES DE L'ALEXINE ET DES ANTICORPS

	ALEXINE	ANTICORPS
Action :	V. plus haut.	V. plus haut.
Nombre :	Probablement unique.	Autant que de corps à neutraliser.
Rapports avec l'état naturel :	Existe dans le sérum normal.	Ne se produisent qu'après inoculation du corps à neutraliser. Pour tous : circulent dans les plasmas.
Siège :	Pour METCHNIKOFF : intérieur des leucocytes, sauf le cas de phagolyse. Pour BÜCHNER et presque tous : plasma circulant.	
Chaleur :	Détruite à + 55°.	Résistent à + 55°, détruits à + 60°, 65°.
Spécificité :	Non spécifique.	Spécifiques (n'agissant que sur le corps inoculé ou surtout sur lui).

Quelles sont donc les cellules qui contribuent surtout à la défense de l'organisme.

Deux tendances bien différentes se sont manifestées ces dernières années au sujet des processus cellulaires de défense avec deux grands biologistes, METCHNIKOFF et EHRLICH. Pour le premier les cellules différenciées des parenchymes ne prendraient que peu de part à la defense contre les processus toxiques ou infectieux dont elles seraient au contraire le plus souvent les victimes (nécroses et dégénérescences) ; seules les cellules mésodermiques et surtout les cellules mésodermiques mobiles, les leucocytes, assureraient cette défense. Pour EHRLICH au contraire, chaque cellule se défend à sa manière, par ses réactions

propres et par ses sécrétions ; chaque ordre de cellules différenciées donnerait, par exemple, la sensibilisatrice spécifique nécessaire à l'action bactéricide du sérum, et l'antitoxine spécifique précisément contre la toxine à laquelle ces cellules sont sensibles. Ainsi, la toxine tétanique agissant sur la cellule nerveuse pour déterminer la contracture, c'est précisément la cellule nerveuse qui sécréterait l'antitoxine (voir la théorie des chaînes latérales, p. 945). Pour METCHNIKOFF au contraire, c'est le phagocyte qui, non seulement essaie de détruire les bacilles et spores tétaniques, mais aussi sécrète l'antitoxine, et, dans certaines conditions arrête la toxine avant qu'elle n'ait touché le système nerveux. La théorie d'EHRLICH peut être dite « spécifique », celle de METCHNIKOFF « indifférente ».

Quoi qu'il en soit, il est bien certain que les propriétés humorales elles-mêmes ne sont que des produits de sécrétion des cellules (leucocytes ou autres), et si l'on voulait être rigoureusement logique on devrait les étudier avec chaque cellule originelle, de même qu'on étudie en physiologie chaque sécrétion externe avec son organe producteur. Mais, tout d'abord, on doit voir que les propriétés humorales et spécialement celles du sérum sanguin sont précisément la résultante d'une foule de sécrétions et de produits cellulaires déversés dans le milieu intérieur, comme les différents sucs dans le tube digestif, et qu'on peut et doit étudier cette résultante et son rôle dans les processus pathologiques, en dehors des organes et cellules originelles. De plus, l'incertitude actuelle sur l'origine de bien des propriétés humorales ne permet pas de les étudier autrement qu'en elles-mêmes, car, selon la théorie adoptée, telle sécrétion serait rattachée tantôt au leucocyte, tantôt à telle cellule parenchymateuse.

4° Division. — Nous pouvons donc distinguer les *propriétés suivantes des sérums vis-à-vis des microbes et des toxines* sans tenir compte encore ni de leur origine, ni de leur mécanisme.

1° *Pouvoir bactéricide et cytolytique*, résultant surtout de l'action combinée de l'alexine et des sensibilisatrices et peut-être aussi de celle d'autres anticorps connus, agglutinines par exemple.

ou inconnus) ; 2° *pouvoir agglutinant*, 3° *pouvoir précipitant*, 4° *pouvoir antitoxique*, 5° *pouvoir vaccinant* ou préventif et *pouvoir curateur* (résultant de l'action combinée des propriétés précédentes et peut-être d'une action de stimulation sur les leucocytes et les cellules organiques), 6° *pouvoir microbiophile* : l'opposé du pouvoir bactéricide ; les microbes poussent facilement dans un tel sérum (staphylocoques), 7° *pouvoir favorisant* : l'inverse du pouvoir vaccinant ; l'infection est favorisée chez les animaux injectés avec ce sérum.

Nous étudierons dans ce chapitre :

1° Le *pouvoir bactéricide* des humeurs ;

2° Le *pouvoir cytolitique* des humeurs ;

3° Le *pouvoir agglutinant* des humeurs ;

4° Le *pouvoir précipitant* des humeurs ;

5° Le *pouvoir antitoxique* des humeurs.

Quant au *pouvoir curateur et préventif*, résultante des autres, voir chapitre VII : *Sérothérapie ;* pour le *pouvoir favorisant*, voir chapitre VII : *Vaccination*.

ARTICLE II

POUVOIR BACTÉRICIDE DES HUMEURS

Nous verrons que les sérums ont la propriété de détruire certaines cellules étrangères à l'organisme (*cytolyse*) : ils peuvent de même détruire les bactéries qui ne sont en somme que des cellules étrangères spécialement nuisibles à l'organisme (*pouvoir bactéricide, bactériolyse*).

Le pouvoir bactéricide n'est donc qu'un cas particulier du pouvoir cytolytique des humeurs et de la défense de l'organisme par les propriétés humorales. Il fut découvert par NUTTTAL et FODOR, puis bien étudié dans son mécanisme par BÜCHNER et BORDET avant le pouvoir cytolytique ; ici, comme le plus souvent en science, l'étude du cas particulier précéda la connaissance du fait général ; on fut d'ailleurs tout de suite frappé de l'importance du pouvoir bactéricide et toute une école lui accorda un rôle prépondérant dans la création de l'immunité.

Nous étudierons : le pouvoir bactéricide en général, le pouvoir bactériolytique et le mécanisme et l'importance de ces propriétés humorales.

§ 1. — Pouvoir bactéricide en général

Nous allons d'abord le définir puis l'envisager chez les animaux sains et chez les vaccinés.

1° Définition. — Il faut entendre le mot « *bactéricide* » dans une acception large comme le veulent M. Bouchard, et ses élèves, Charrin, etc. et toute l'École de Lyon à la suite de d'Arloing. Dans ce sens, le pouvoir bactéricide ne signifie pas uniquement le pouvoir de tuer les parasites mais aussi de gêner dans une mesure quelconque leur vitalité, leurs mouvements, leurs sécrétions et surtout leur reproduction et leur pouvoir pathogène. Ceci est très important, car on a souvent nié et mal compris le pouvoir bactéricide en voulant n'y comprendre que la propriété de détruire complètement les agents infectieux.

2° Pouvoir bactéricide des sujets sains. — Pasteur avait déjà vu que le bacille du charbon est tué par les humeurs du lapin, animal pourtant sensible au charbon, et non par celle de la poule, animal pourtant réfractaire à cette maladie. On voyait déjà qu'il n'y avait pas un rapport constant entre le pouvoir bactéricide et l'immunité contre une maladie. Cependant Grohmann, puis Fodor, Flügge et ses élèves Nuttal et Nissen observèrent que le sang de plusieurs espèces et notamment du lapin diminue le développement des bacilles charbonneux. Büchner, le premier, employa, non le sang, mais le sérum des animaux (lapin, cheval), et constata son pouvoir parasiticide à l'égard du bacille de la fièvre typhoïde et du choléra ; il vit que cette propriété disparaît par le chauffage à + 55° et attribua dès lors une grande importance à la substance naturellement bactéricide des sérums qu'il appela « *alexine* ». Behring, puis Metchnikoff et Roux, étudièrent en détail l'action bactéricide du sérum du rat blanc sur le bacille du charbon : *in vitro* à + 37°, on constate l'augmentation de volume, la transformation

granuleuse et enfin la mort et la destruction complète des bacilles : au bout de sept heures, le mélange est stérile. Or le rat blanc est réfractaire au charbon. On a constaté de même l'action bactéricide du sérum sur le bacille coli (DENYS et KAISIN) sur le staphylocoque (VAN DE VELDE). On serait tenté de rattacher l'immunité naturelle de certains animaux à ces propriétés bactéricides naturelles mais celles-ci sont très inconstantes, et il n'y a pas de rapport constant entre le pouvoir bactéricide du sérum d'un animal et sa résistance à une infection. PASTEUR l'avait déjà observé; BEHRING et NISSEN on vu que le sérum de plusieurs espèces réfractaires au pneumocoque n'est pas microbicide pour celui-ci. Bien plus, des sérums normaux peuvent être un excellent milieu de culture pour certains microbes : streptocoque (ROGER, MARMOREK), pneumocoque (GILBERT, MOSNY, BEZANÇON), bacille de LÖffler (NICOLAS).

3° Pouvoir bactéricide chez les animaux immunisés et dans les maladies. — C'est surtout celui-ci qui a été étudié et qui a une grande importance dans la défense de l'organisme. NUTTAL observe le premier que le sang défibriné d'un mouton réfractaire détruit plus de microbes que celui d'un mouton sain. CHARRIN et ROGER en 1889 étudient comparativement l'action bactéricide du sérum de lapin neuf et vacciné ou le bacille pyocyanique ; le sérum de vacciné entrave la végétation, modifie les formes et supprime la fonction chromogène. ROGER en 1890 cultive du streptocoque dans du sérum de lapins, les uns normaux et les autres vaccinés ; le développement est aussi abondant dans les deux cas, mais la culture en sérum de vacciné est beaucoup moins virulente et ne détermine chez le lapin qu'une lésion locale, alors que la culture en sérum normal tue rapidement l'animal. Cet auteur répéta plus tard ses expériences avec le même succès en se mettant à l'abri de certaines causes d'erreurs. MM. DENYS et LECLEF ont confirmé ces conclusions et même observé une véritable action destructive du sérum des lapins vaccinés sur le streptocoque. JULES COURMONT a vu de même l'atténuation du staphylocoque dans le sérum du lapin vacciné alors que la végétabilité ne paraît guère modifiée. On a

n'avoir plus que la sensibilisatrice ; en chauffant à + 65° on détruit les deux.

1° **Alexine** (Büchner) **ou cytase** (Metchnikoff). — Découverte par Büchner dans les sérums normaux, cette substance existe dans tous les sérums neufs ou vaccinés ; c'est elle qui détruit les microbes chez les uns et chez les autres : son action se porte indifféremment sur tous les microbes et n'est donc pas spécifique. De plus elle ne peut agir seule et en l'absence du second élément, la sensibilisatrice. On le prouve de la façon suivante : certains sérums normaux, n'étant pas bactéricides, ne contiennent que de l'alexine ; d'autres, bactéricides, contiennent à la fois alexine et sensibilisatrice, et, pour cette raison, ont une action destructive sur les microbes. Si l'on chauffe un de ces sérums bactéricides a + 55°, on le rend inactif, car l'alexine est détruite, et de son côté la sensibilisatrice qui persiste seule est sans action destructive sur les bacilles ; il ne reste donc qu'un sérum ne possédant plus que sa sensibilisatrice ; si alors on ajoute quelques gouttes de sérum normal (contenant uniquement de l'alexine), on obtient un mélange qui a recouvré ses propriétés bactéricides par addition de l'alexine à la sensibilisatrice. Mais si le sérum bactéricide a été chauffé à + 65°, on a beau ajouter ensuite du sérum normal c'est-à-dire de l'alexine, on n'obtient par le retour du pouvoir bactéricide parce que le chauffage avait détruit même la sensibilisatrice, et que ce sérum chauffé additionné de sérum normal ne possède en réalité que l'alexine de ce dernier.

Il faut donc le mélange des deux substances et aucune des deux ne suffit au pouvoir bactéricide.

2° **Sensibilisatrice**. — [Synonymes : fixateur et phylocytase (Metchnikoff), immunisine (Büchner), préparateur (Gruber), desmon (London), ambocepteur (Levaditi), zwischenkörper (Ehrlich].

Cette substance résiste à + 55° ; n'est détruite qu'à + 60-65 : elle est spécifique, c'est-à-dire qu'elle n'agit que sur les espèces microbiennes ou cellulaires déterminées, contre lesquelles le

sérum est bactéricide ou cytolytique. C'est donc grâce à la sensibilisatrice, que les sérums ont une action spécifique, puisque nous avons vu que l'alexine a une action indifférente. La sensibilisatrice ne peut agir seule pour détruire les bacilles ou cellules, mais elle se fixe sur eux à la façon d'un mordant ou d'une teinture, pour les modifier et les rendre sensibles à l'action destructive de l'alexine. On prouve cette fixation de la sensibilisatrice et son action préparatoire de la façon suivante. On chauffe à + 55° un sérum bactéricide spécifique contenant par conséquent alexine et sensibilisatrice ; ce chauffage détruit l'alexine et ne laisse que la sensibilisatrice ; si on mélange alors des bacilles à ce sérum chauffé, on n'observe aucune action apparente, mais, si l'on centrifuge et lave les bacilles de façon à les dépouiller complètement de tout sérum, on voit qu'ils ont fixé la sensibilisatrice. En effet le sérum qu'on a séparé de ces bacilles ne contient plus de sensibilisatrice, car il ne peut plus être réactivé par addition d'alexine. c'est-à-dire d'un sérum neuf; d'autre part les bacilles lavés ont gardé la sensibilisatrice, puisque, ajoutés à du sérum neuf, c'est-à-dire ne contenant que de l'alexine, ils sont détruits comme dans le mélange primitif des deux substances.

Il est donc indiscutable que ces deux substances ont une action bien différente, et que l'alexine ne peut agir qu'après fixation de la sensibilisatrice par le corps des bacilles.

L'étude des propriétés de la sensibilisatrice a été faite surtout avec le sérum des animaux ou des sujets immunisés.

Dans l'immunité naturelle y a-t-il des sensibilisatrices analogues ? Bordet et Gengou ne les ont pas rencontrées chez les animaux naturellement réfractaires, mais Malvoz a trouvé, chez le chien réfractaire au charbon, une substance diastasique qui se comporte comme un fixateur spécifique.

3° Origine et production des substances bactéricides. — Ces substances proviennent évidemment des cellules de l'organisme et notamment des leucocytes ; mais des divergences considérables existent sur le mécanisme de leur production.

Pour Metchnikoff et son école, il faut distinguer deux sortes d'alexines ou de cytases, l'une pour les cellules volumineuses

(macrocytase) et l'autre pour les microbes (microcytase) : Büchner et Bordet soutiennent au contraire l'unité de ces ferments, il n'y aurait qu'une cytase, l'alexine.

Un point doctrinal plus important est celui de savoir comment les substances bactéricides passent dans le sérum, si elles y existent *in vivo* et à l'état normal, si elles sont sécrétées incessamment par les leucocytes et les diverses cellules, ou si elles proviennent de la mort de ceux-ci.

Pour Metchnikoff tous ces ferments proviennent des leucocytes, les mononucléaires macrophages fournissant la macrocytase et les polynucléaires, la microcytase ; les sensibilisatrices proviendraient aussi des globules blancs. Tous ces ferments seraient normalement contenus dans le corps des leucocytes vivants et serviraient à la digestion phagocytaire comme nous l'avons vu (p. 787). Le sérum ne contiendrait pas ces substances à l'état normal et ce ne serait qu'après la mort des leucocytes, par leucolyse, que ces ferments diffuseraient dans les humeurs. L'école de Metchnikoff admet que les sensibilisatrices sont plus facilement diffusées et existent peut-être dans le plasma, mais elle n'admet pas le fait pour les cytases. Celles-ci n'existeraient que dans le leucocyte vivant, et n'en sortiraient qu'après sa mort : dans le sang hors des vaisseaux, les cytases se dégageraient des leucocytes absolument comme les ferments de la coagulation du sang qui ne peut se produire dans les vaisseaux eux-mêmes ; ce serait un phénomène cadavérique.

On objecte surtout à cette théorie le phénomène de Pfeiffer qui se produit *in vivo* (dans le péritoine), en l'absence de leucocytes, et où il s'agit bien d'un phénomène bactéricide exigeant cytase et sensibilisatrice. Metchnikoff et ses élèves répondent : 1° que ce phénomène ne se produit pas dans le sang des veines si on y injecte directement le microbe, car, si la sensibilisatrice y existe en liberté, les cytases resteraient à l'intérieur des leucocytes ; 2° que ce phénomène ne se produit pas dans la cavité péritonéale pourvu que l'on ait soin par des injections préalables de bouillon, de renforcer la résistance des leucocytes et d'empêcher ainsi la phagolyse qui serait nécessaire à la diffusion des cytases ; 3° que dans les liquides tel que le liquide

d'œdème, l'humeur aqueuse, qui sont privées de leucocytes pouvant produire la cytase, il n'y a pas transformation granuleuse des microbes.

Ces arguments ne sont peut-être pas péremptoires. En tous cas la plupart des auteurs, MM. Bouchard, Charrin, Büchner, Ehrlich et leurs élèves, admettent une théorie toute opposée. Büchner a soutenu avec persistance l'unité des cytases (il n'y aurait que l'alexine qu'il a découverte le premier), et la sécrétion normale de cette alexine par les leucocytes vivants, de telle sorte qu'alexine et sensibilisatrices existeraient à l'état libre dans le plasma vivant. Au Congrès de Paris en 1900, il a souligné ce désaccord et apporté des expériences de M. Laschtschenko, montrant que les alexines bactéricides des leucocytes du lapin peuvent être extraites sans destruction des globules blancs, par simple chauffage.

Ehrlich a établi une théorie toute spéciale sur la production et le rôle des substances bactéricides immunisantes ; nous la verrons en détail page 945. Disons seulement que, s'il soutient la pluralité des cytases avec Metchnikoff, et même admet plusieurs cytases bactériolytiques et plusieurs cytases cytolytiques, il admet aussi la mise en liberté continuelle, par les cellules, de l'alexine et des sensibilisatrices. De plus, pour lui, ce ne seraient pas seulement les leucocytes qui sécréteraient ces substances, mais chaque cellule produirait la sensibilisatrice spécifique nécessaire à sa résistance aux agents infectieux et en général aux cellules étrangères à l'organisme.

Le débat entre les tenants de la théorie humorale et ceux de la théorie phagocytaire sera repris plus loin à propos de l'immunité.

ARTICLE III

POUVOIR CYTOLYTIQUE DES HUMEURS HÉMOLYSE

Si l'on connaissait depuis longtemps l'action hémolytique de certains sérums sur les globules sanguins, on n'avait pas cher-

ché à en perçer le mécanisme, ni à rattacher ce phénomène à la loi générale de la formation des anticorps.

Voici ce qu'il faut entendre par pouvoir cytolytique d'un sérum

Le sérum sanguin d'un animal A peut posséder la propriété générale de détruire (cytolyse) les cellules d'un animal d'une autre espèce B, surtout lorsque l'animal A a été inoculé et préparé avec ces cellules étrangères B. C'est ainsi que le sérum A, possède ou peut acquérir le pouvoir hémolytique pour le sang de l'espèce B, etc. A l'heure actuelle les données qui vont suivre paraissent surtout théoriques et sans application ; mais on est en droit d'espérer que leur extrême importance au point de vue des réactions de l'organisme vis-à-vis des cellules étrangères, pourra éclairer bien des problèmes pathologiques et peut-être conduire à des applications thérapeutiques, comme on a tenté de le faire d'ailleurs pour les anémies, les tumeurs, etc. En tous cas l'analogie étroite entre la cytolyse et la bactériolyse par les sérums bactéricides est d'un haut intérêt en pathologie générale.

§ 1. — Hémolyse. Sérums hémolytiques

On peut distinguer la propriété hémolytique naturelle ou acquise.

1° Pouvoir hémolytique naturel des sérums. — Depuis que l'on pratique la transfusion du sang, on sait que le sérum ou le sang d'un animal détermine la destruction des globules rouges de l'homme, soit dans les vaisseaux, soit en dehors d'eux. *In vivo* on détermine ainsi la dissolution de l'hémoglobine, la coagulation du sang et la production d'embolies par les globules détruits (Landois, Ponfick, Panum, Hayem).

In vitro, les mêmes phénomènes se passent si l'on mélange aux globules rouges d'un animal le sérum d'un autre animal d'espèce éloignée. Buchner démontra que ce sérum chauffé préalablement à + 55° ne produit pas l'hémolyse ; la substance hémolysante était donc analogue à la substance bactéricide.

Le sérum d'un animal peut agir sur les globules d'un grand

nombre d'autres animaux ; ainsi le sérum de lapin détruit les globules rouges de la plupart des espèces : cobaye, poule, rat, homme. Le sérum d'un animal n'est pas hémolytique pour les globules des sujets de même espèce. DELEZENNE a émis l'hypothèse qu'un sérum est d'autant plus hémolysant pour des globules rouges que ceux-ci appartiennent à une espèce plus éloignée ; ceci est vrai pour le pouvoir hémolysant acquis, mais moins net pour celui qui est spontané. Le sérum de l'homme sain hémolyse les globules rouges du lapin. Cette propriété varie au cours des divers états pathologiques.

2° Pouvoir hémolytique acquis à la suite d'inoculation de globules rouges. — C'est BORDET en 1898 qui montra que l'injection à un animal du sang d'un autre animal d'espèce différente rend le sérum du premier très toxique pour le second, et aussi très hémolytique pour les globules rouges de ce dernier. Ainsi, 5 centimètres cubes de sérum de cobayes normaux ne sont pas toxiques par injection dans les veines d'un lapin ; mais si le cobaye a été injecté préalablement avec du sang de lapin, le sérum de ce nouveau cobaye tue un lapin a la dose de 2 centimètres cubes et produit dans ses vaisseaux la destruction des globules rouges, la formation de caillots volumineux, la coloration rouge du sérum des suffusions hémorragiques, etc. *In vitro* cette action hémolysante est aussi des plus nette.

En même temps qu'elle a exalté le pouvoir hémolytique normal du sang de cobaye pour les globules de lapin l'expérience a dirigé cette propriété dans un sens spécifique ; le sérum de cobayes préparés avec du sang de lapin n'est hémolytique à ce point que pour le lapin. Cette spécificité n'est cependant pas absolue, le pouvoir hémolytique s'exerce aussi sur les globules rouges d'espèces très voisines. Ainsi le sérum anti-lapin agglutine légèrement les globules rouges du rat ; le sérum anti-grenouille hémolyse un peu les globules du crapaud, du triton et de la salamandre, mais cette action est peu marquée et ne s'exerce que sur les espèces animales voisines.

3° Isohémolysine et autohémolysine. — EHRLICH et MORGENROTH sont arrivés cependant à déterminer chez la chèvre le

pouvoir hémolysant pour le sang de chèvre (*isohémolysine*) en l'inoculant avec du sang laqué d'autres chèvres, mais cette action n'était pas très marquée. On sait que de même, dans certains cas pathologiques, le sérum d'un malade devient hémolytique pour les globules rouges d'un homme sain.

L'inoculation à un animal de son propre sang ne détermine pas en général de pouvoir hémolytique pour ses propres globules rouges ; EHRLICH n'a pu déterminer ainsi d'*autohémolysine*. MIRCHNIKOFF y est arrivé en injectant à un animal ses propres globules rouges mais altérés, de façon à ce qu'ils se comportent en somme comme des corps étrangers. Ce fait est très curieux et est susceptible d'application à la pathogénie de certains troubles morbides. Dans notre organisme, il se fait à chaque instant des destructions cellulaires de globules rouges, de leucocytes, etc. ; il devrait donc se produire des autocytolysines comme dans les expériences précédentes ; mais dans ce cas, il y aurait sous leur influence une destruction continuelle de ces cellules et notamment des globules rouges, destruction incompatible avec la vie ; si cela ne se produit pas c'est que l'organisme réagit précisément en formant lui-même des contre-poisons opposés à l'action de ces autocytolysines et neutralisant leurs effets. Ceci n'est pas qu'une vue de l'esprit. S'il est impossible de démontrer la présence des autohémolysines puisqu'elles sont neutralisées par les antihémolysines d'après la théorie précédente, on a pu démontrer l'existence de ces dernières, qui sont la preuve indirecte de la formation préalable des premières.

BESREDKA prend d'une part le sérum d'un animal qu'il a rendu hémolytique pour les globules rouges d'homme, en injectant à cet animal à plusieurs reprise du sang d'homme ; ce sérum a la propriété d'hémolyser les globules rouges humains ; mais si on ajoute du sérum d'homme normal, l'expérience ne réussit plus et le sérum de l'animal ne manifeste plus son action hémolytique pour les globules d'homme ; l'auteur en conclut que le sang d'homme sain contenait une antihémolysine destinée à le protéger contre les autohémolysines, c'est-à-dire contre les substances se formant naturellement en lui, pour amener la destruction des globules rouges. Si dans les expériences précédentes on

remplace le sérum d'homme sain par le sérum d'une autre espèce animale, l'hémolyse n'est pas empêchée ; le sang d'homme sain contenait donc bien des anti-autohémolysines spécifiques.

4° **Sérums leucocytiques.** — Les données précédentes sont applicables aux globules blancs. Dans des expériences analogues à celles sur les globules rouges, en injectant à des animaux des globules blancs d'animaux d'autre espèce, on a cherché à obtenir des sérums leucocytiques, c'est-à-dire détruisant les globules blancs comme les précédents détruisent les globules rouges. METCHNIKOFF y est arrivé en injectant aux cobayes une émulsion de rate de rat ; ce sérum immobilise, agglutine et détruit les leucocytes du rat *in vitro*. BESREDKA a préparé de même un sérum leucolytique. Ces sérums détruisent les mononucléaires, mais aussi les polynucléaires ; ceci ne confirma pas les prévisions de METCHNIKOFF qui voulait aboutir à l'obtention d'un sérum ne détruisant que les mononucléaires ou macrophages ; ces derniers étant pour l'auteur la cause principale de l'atrophie sénile des organes, il aurait été intéressant d'essayer l'action d'un sérum unique-anti-macrophagique ; les faits n'ont pas réalisé cette espérance. Au contraire les sérums leucolytiques tuent rapidement un animal en quelques heures à haute dose, et plus lentement à dose plus faible, en exposant l'animal, d'après la théorie de METCHNIKOFF, à l'envahissement par les microbes, par suppression de la fonction phagocytaire. De plus le sérum leucolytique a une action sur la coagulation ; pour DELEZENNE il favorise *in vitro* la coagulation du sang de l'animal dont les globules ont été inoculés ; au contraire injecté dans la circulation générale, il entrave la coagulation.

§ 2. — AUTRES SÉRUMS CYTOLYTIQUES

A la suite des recherches sur l'hémolyse, METCHNIKOFF, puis d'autres auteurs montrèrent qu'il ne s'agit pas d'un phénomène particulier aux globules rouges, mais applicable à toutes les cellules de l'organisme. On a obtenu ainsi des sérums cytolytiques spécifiques pour un grand nombre de cellules animales.

1° Sérum spermatolytique. — LANDSTEINER a le premier obtenu un sérum spermatolytique en injectant à un animal (lapin) des spermatozoïdes d'une autre espèce (taureau). Le sérum ainsi obtenu chez le lapin a la propriété d'immobiliser puis d'agglutiner et enfin de détruire les spermatozoïdes des taureaux. METCHNIKOFF, dans une expérience très ingénieuse, a montré que la présence des glandes séminales chez un animal n'est pas nécessaire pour la formation d'une spermatotoxine puisque celle-ci se produit chez un animal préalablement châtré. Le même auteur a déterminé la formation chez l'animal d'une autospermatolysine, ce qui s'explique par le fait que les cellules injectées à l'animal sont très vite altérées et se comportent comme dans les expériences où l'on constate la formation des autohémolysines par injection de globules rouges altérés.

2° Sérum néphrotoxique. — En inoculant à un animal une émulsion de rein d'un animal d'autre espèce on obtient un sérum très toxique, qui, inoculé, détermine des lésions rénales interstitielles et épithéliales. La ligature de l'uretère amenant une destruction du parenchyme rénal produirait aussi une néphrolysine. MM. CASTAIGNE et RATHERY, dans des expériences ingénieuses, ont produit un sérum néphrolytique spécialement toxique pour la cellule rénale, et qui détermine chez l'animal à qui il a été inoculé des lésions du protoplasma des cellules des tubes contournés.

On a pensé que ces expériences pourraient expliquer la toxicité du sérum dans certains cas de néphrite ou d'urémie, et aussi que les lésions d'un rein, produites par la compression d'un uretère ou par une néphrite, pourraient déterminer l'apparition de substances spécialement toxiques pour l'autre rein. Mais cette action élective de ces sérums pour le rein est contestée par SCHULZ et ALBARRAN et BERNARD.

BIGARD et BERNARD ont obtenu un sérum très toxique chez le canard en lui injectant des *capsules surrénales* de cobayes. L'inoculation de ce sérum aux cobayes déterminerait de l'asthénie, de l'amaigrissement et amènerait la mort.

3° Sérum antihépatique. — L'injection aux lapins d'une émulsion de foie de chien produit chez eux un sérum très toxique qui tue le chien à faible dose (2 centimètres cubes par kilogramme) et détermine des lésions du foie : dégénérescence graisseuse ou nécrose cellulaire. Des expériences analogues ont été faites par ACHALME, SURMONT; le sérum ainsi préparé aurait diminué le pouvoir amylolytique du sérum du sang.

4° Sérum névrolytique. — C'est encore DELEZENNE qui a obtenu ces derniers par injection du cerveau d'un animal à un autre ; mais pour que le sérum soit très actif il faut que les animaux soient d'espèce très éloignée. Ainsi l'expérience réussit très bien en injectant du cerveau de chien au canard. Le sérum d'un canard ainsi préparé détermine chez le chien des troubles paralytiques ou convulsifs et la mort.

5° Sérum tricholytique. — Les cellules pourvues de cils vibratiles, injectées à un animal, déterminent la formation dans le sérum de substances spécifiquement toxiques pour les épithéliums à cils vibratiles. C'est ce qu'établissent les expériences de DUNGERN avec les produits de raclage de l'épithélium de la trachée du bœuf injectés au cobaye. Ce sérum injecté à l'animal amènerait des lésions des cellules à cils vibratiles et notamment l'immobilisation de ses cils.

§ 3. — ANTICYTOLYSINES

Dans toutes les expériences précédentes, les sérums cytolytiques et notamment hémolytiques se comportent à la façon de corps toxiques dans l'organisme des animaux sensibles. Ces derniers réagissent contre cette intoxication en produisant des substances contraires à l'action des substances cytolytiques ; celles-ci étant déjà des anticorps, on a ainsi la production d'*anticorps d'anticorps*.

L'exemple le plus net est fourni par les expériences avec le sérum d'anguille. Ce sérum est très toxique pour le lapin ; mais, par des doses successives et ménagées de sérum d'anguille, on peut habituer l'organisme du lapin à résister à cette action toxique ; dès lors non seulement il ne sera plus sensible à l'action

d'une dose toxique de ce sérum, mais son sérum propre, mélangé *in vitro* au sérum d'anguille, neutralise ce dernier, au point qu'il peut protéger un lapin neutre contre l'action toxique en question et empêcher l'hémolyse des globules rouges d'un lapin sain par ce sérum d'anguille. Ces expériences très ingénieuses sont dues à Camus, Gley et Kossel.

Les mêmes phénomènes se passent avec tous les sérums hémolytiques ou cytolytiques. L'inoculation à doses modérées et progressives d'un sérum cytolytique à un animal détermine chez ce dernier la production de substances anticytolytiques qui empêcheront l'action destructive du sérum cytolytique soit, *in vivo*, soit *in vitro*.

Comme il y a vraisemblablement identité entre les différentes substances cytolytiques et bactéricides des sérums des différents animaux, les conclusions précédentes conduisent à des résultats fort curieux.

Le sérum normal d'un animal quelconque possède une substance, l'alexine, qui a la propriété de détruire soit les microbes, soit les cellules quelconques d'origine étrangère (bactériolyse, cytolyse). Mais si l'on injecte à cet animal un sérum anticytolytique, on empêche chez lui l'action normale de l'alexine; en d'autres termes, on le prive des propriétés bactéricides et cytolytiques que possèdent naturellement ou artificiellement ces humeurs ; il perd dès lors l'immunité naturelle qu'il possédait auparavant, et ne résiste plus à l'infection par les microbes auxquels il était réfractaire, de même qu'ils ne détruit plus les cellules contre lesquelles son sérum était toxique. Ainsi Wassermann aurait rendu sensibles certains animaux à l'infection au bacille d'Eberth.

Nous avons vu à propos des anti-hémolysines l'intérêt pratique qui s'attache à cette question et l'existence chez l'homme d'anti-autohémolysine.

§ 4. — Mécanisme de la cytolyse

Bordet, Ehrlich et Morgenroth ont démontré que la cytolyse s'accomplit exactement par le même mécanisme que la bacte-

riolyse. Il faut le concours de l'alexine et des sensibilisatrices. L'alexine de Büchner serait dans ce cas pour METCHNIKOFF la macrocytase (ferment de la digestion des grosses cellules, par opposition à la microcytase) ; elle aurait pour origine les macrophages ou mononucléaires du sang et des endothéliums ; cette alexine digère les cellules étrangères, mais seulement après préparation de celles-ci par les sensibilisatrices.

Les sensibilisatrices sont spécifiques, produites seulement après l'inoculation à l'animal des cellules étrangères, et n'agissent que sur celles-ci : ainsi, la sensibilisatrice du sérum d'un animal préparé par inoculation de globules rouges d'un autre animal, n'a d'action que sur les globules rouges de cette dernière espèce. Cette action est de sensibiliser, de préparer ces cellules à l'action destructive de l'alexine, laquelle, au contraire, n'est pas spécifique et s'exerce vis-à-vis de toutes les cellules étrangères pourvu qu'elles aient été préparées par les sensibilisatrices spécifiques.

Les expériences et les discussions concernant le rôle de l'alexine et des sensibilisatrices sont les mêmes (avec quelques variantes) que celles concernant la bactériolyse. Nous ne les reproduirons pas ici. Le processus de destruction est exactement le même pour les cellules étrangères que ce soient des microbes ou des cellules volumineuses.

ARTICLE IV

POUVOIR AGGLUTINANT DES HUMEURS

La propriété agglutinante des humeurs est une de celles qui ont été le plus étudiées en peu d'années à cause de la facilité de son étude *in vitro*, et surtout à cause de ses applications fort interessantes à l'étude des maladies et notamment au *séro-diagnostic* et au *séro-pronostic*.

Cette propriété s'exerce, comme les pouvoirs cytolytique et bactériolytique, vis-à-vis des cellules (par exemple les globules rouges), aussi bien que vis-à-vis des microbes. Mais c'est surtout

l'agglutination des microbes qui est importante et dont nous nous occuperons.

§ 1. — Généralités

Nous aborderons d'abord la description du phénomène, son historique et son mécanisme avant de passer à son importance et ses applications pratiques.

1° Description. — On appelle agglutination des microbes le

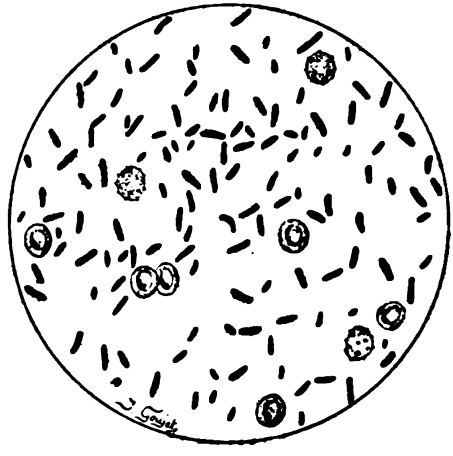


Fig. 101.
Culture de bacille d'Eberth mélangée à du sang non agglutinant.

phénomène par lequel ils se réunissent les uns aux autres pour former des agglutinats, des grumeaux, sous certaines influences que nous allons préciser.

Si l'on prend, par exemple, une certaine quantité de culture liquide de bacilles de la fièvre typhoïde où les microbes sont bien isolés les uns des autres, et qu'on ajoute une certaine quantité du sérum d'un typhique ou d'un animal inoculé avec le

bacille en question, on voit se produire le phénomène de l'agglutination ; on peut observer celui-ci à l'œil nu et au microscope. Dans le tube où l'on a fait le mélange, et qui primitivement était d'un trouble homogène, on voit *à l'œil nu* se produire de petits grains, qui se réunissent pour former des flocons, lesquels finissent par tomber au fond du tube ; on a alors, au lieu du trouble primitif, une colonne de liquide limpide, et, au fond,

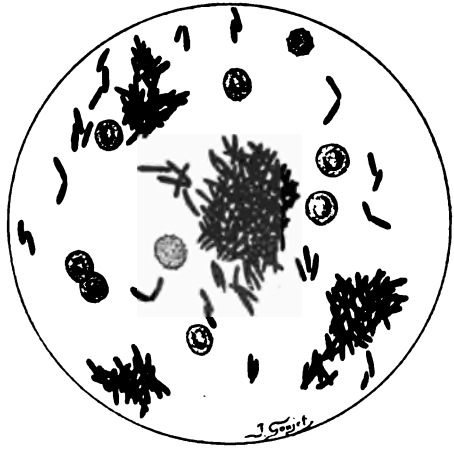


Fig. 102.
Phénomène de l'agglutination. Bacilles d'Eberth agglutinés par leur mélange à du sérum de typhique.

un dépôt floconneux blanchâtre. *Au microscope*, la culture primitive montrait des bacilles bien isolés les uns des autres et très mobiles ; au contraire la culture agglutinée ne présente presque plus de bacilles mobiles et presque uniquement des amas plus ou moins volumineux, occupant parfois tout le champ du microscope, et formés par des bacilles réunis et comme soudés les uns aux autres ; sur les bords de ces amas, on distingue des bacilles immobilisés par une de leurs extrémités et nageant de

l'autre dans le liquide : il y a eu *immobilisation* et *agglomération* des bacilles les uns aux autres.

Il ne faut pas confondre cette réaction avec le phénomène de Pfeiffer; les deux peuvent coexister, et l'on voit parfois la mise en granules des bacilles agglutinés, mais les deux phénomènes se présentent le plus souvent isolés. Nous verrons quels rapports existent entre l'agglutination et les pouvoirs bactéricide, immunisant, etc., des sérums.

Le pouvoir agglutinant d'un sérum *peut être mesuré* de la façon suivante : on répartit dans des petits tubes des quantités progressivement croissantes de cultures liquides et on ajoute à chacun d'eux la même quantité de sérum; on voit ainsi que ce dernier peut agglutiner dix fois, cinquante fois, cent fois, etc. son volume de culture microbienne, On l'exprime en disant que le sérum agglutine à 1 (de sérum) pour 10, pour 50, pour 100... (de culture). Ce pouvoir agglutinant peut s'élever très haut. Dans la fièvre typhoïde par exemple il peut monter à 1 pour 500, 1 pour 1.000, et même beaucoup plus; nous avons constaté un cas d'agglutination à 1 pour 10.000 chez un typhique, ce qui veut dire qu'*un centimètre cube de ce serum aurait pu agglutiner dix litres de culture de bacilles typhiques*. Certains sérums expérimentaux ont un pouvoir encore plus élevé. Cette question de mesure est extrêmement importante pour les applications de la séro-réaction et l'estimation de la spécificité de celle-ci.

2° Agglutination des cellules. — Les sérums ont la propriété d'agglutiner les cellules vivantes et notamment les globules du sang de même qu'ils agglutinent les bactéries.

a. *Sérums d'animaux neufs.* — Les sérums de certains animaux sains agglutinent les hématies d'animaux d'autres espèces. Par exemple le sérum de cobayes agglutine les hématies du lapin et de la poule; le sérum de chèvre agglutine très bien les hématies de l'homme et du rat.

Un sérum est ordinairement sans action agglutinante sur les globules de l'animal qui a fourni le sérum et même sur ceux des animaux de la même espèce (Pagniez). Mais le sérum des malades

peut agglutiner les globules de l'homme sain : on l'a vu dans la chlorose (Donach), dans le paludisme (Lo Monaco et Panichi). Pagniez a trouvé l'agglutination des globules dans 61 p. 100 des cas chez 105 malades et surtout dans la tuberculose et dans la fièvre typhoïde.

On peut se demander si ce n'est pas la même action agglutinante, déterminée dans un sérum par une infection sur le bacille infectant, qui agit aussi sur les globules rouges. Cette propriété est indépendante du pouvoir précipitant ou hémolytique d'un sérum (Nolf).

b. *Sérums d'animaux inoculés avec des cellules.* — De même que pour les microbes, l'inoculation de cellules à des animaux développe un pouvoir agglutinant du sérum sur ces cellules. Par exemple le sérum d'un cobaye préparé en injectant à cet animal, dans le péritoine, des globules rouges de lapin, acquiert la propriété agglutinante spécialement pour les globules rouges du lapin. En même temps ce sérum dissout les globules rouges, mais il les agglutine auparavant et ces deux actions sont différentes.

3° **Historique.** — Charrin vit en 1894 que les cultures de bacilles pyocyaniques poussaient en grumeaux et agglutinées ; c'était la première observation de l'agglutination *in vitro*. Metchnikoff en 1891 observa le même phénomène pour le vibrio Metchnikovi et le pneumocoque. Mais c'est Bordet qui le premier étudia systématiquement les détails de l'agglutination *in vitro* en mélangeant du choléra-sérum à des vibrions cholériques. Gruber la même année, généralisa l'étude du phénomène, créa le mot « agglutination » et montra que l'on pouvait distinguer les espèces microbiennes par l'action agglutinante d'un sérum spécifique, c'est-à-dire dont l'action ne s'exerce que sur le microbe injecté à l'animal. Pfeiffer et Kolle confirmèrent et étendirent ces notions. Enfin le 26 juin 1896, Widal créait le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, et montrait toutes les applications pratiques qu'on pouvait tirer d'un phénomène, qu'il démontra exister au cours de l'infection, et non pas seulement après l'immunisation comme le voulait Gruber. L'agglutination du

bacille d'Eberth, par le sérum d'un malade, indiquait donc l'existence d'une fièvre typhoïde. Depuis cette époque les travaux sur la question ont été innombrables, nous retrouverons les principaux plus loin.

4° Spécificité du pouvoir agglutinant. — La réaction agglutinante est-elle spécifique, c'est-à-dire ne se produit-elle rigoureusement avec un sérum donné, que sur le microbe qui a servi à l'infection du sujet? Cette question capitale a été souvent mal envisagée; il existe un pouvoir agglutinant naturel non spécifique et un pouvoir agglutinant acquis, et spécifique, lorsqu'il atteint un certain degré.

a. *Pouvoir agglutinant naturel.* — Le sérum d'un grand nombre d'espèces animales agglutine normalement de nombreux microbes. Par exemple, le sérum de cheval agglutine a des taux variables mais relativement élevés : le bacille typhique, le bacille coli, celui de la morve, de la tuberculose, le vibrion cholérique, etc. Le sérum humain normal a lui-même une légère action agglutinante sur plusieurs bacilles. Ce pouvoir agglutinant normal est d'ailleurs variable avec l'âge ; nul chez le nouveau-né, il est beaucoup plus faible chez les jeunes sujets que chez les adultes; la question n'est pas tranchée de savoir si ce pouvoir agglutinant naturel se développe par le fait des infections successives et inévitables, latentes ou non, que subit tout organisme pendant sa vie. En tout cas, le pouvoir agglutinant naturel n'a pas de rapport avec l'immunité naturelle ou avec la résistance des espèces aux infections. Mais cette notion est indispensable pour comprendre la spécificité de l'action agglutinante qui est une *question de degré et non de nature*, car en somme on peut dire que presque tous les sérums agglutinent la plupart des bacilles *à une certaine dose*.

b. *Pouvoir agglutinant acquis et spécifique.* — Au cours des maladies et dans les inoculations expérimentales, soit de microbes, soit de toxines, le pouvoir agglutinant apparaît s'il n'existait pas, et s'élève bien au-dessus du taux normal s'il existait auparavant. Ainsi, dans la fièvre typhoïde, le pouvoir agglutinant apparaît dans les premiers jours de la maladie

alors qu'il n'existe pas chez le sujet sain, et il s'élève dans le cours de l'affection à des degrés souvent fort élevés ; il s'agit là d'une réaction spécifique surtout par son intensité. De même le développement de la morve chez un cheval détermine l'augmentation du pouvoir agglutinant de son sérum vis-à-vis du bacille morveux (RABIEAUX) ; la réaction dans ce cas est donc spécifique surtout au point de vue quantitatif en ce sens que le sérum du cheval morveux agglutinera davantage le bacille après l'infection qu'auparavant, et au-dessus du taux normal d'agglutination d'un cheval sain.

En pratique *le séro-diagnostic ne pourra donc avoir lieu que lorsque l'agglutination, au cours d'une infection chez un animal, sera supérieure à l'agglutination par le sérum normal d'un individu sain de même âge et de même espèce.*

Quant à la spécificité d'agglutination des sérums expérimentaux, elle est plus discutée. Lorsqu'on atteint un pouvoir agglutinant très élevé avec ces sérums, ce pouvoir s'exerce non seulement sur le bacille inoculé, mais encore sur les bacilles voisins et proches parents de celui-ci. C'est ainsi qu'un sérum d'animal inoculé avec du bacille d'Eberth, et très agglutinant pour celui-ci, sera également agglutinant pour le bacille coli par exemple (RODET) ; mais cette agglutination du bacille coli sera moindre que celle du bacille d'Eberth pour ce même sérum. Mais encore faut-il s'adresser à des bacilles (Eberth ou coli) également agglutinables. Portées sur ce terrain expérimental et artificiel, ces questions sont fort complexes et leur étude nous entraînerait trop loin (voir les travaux de RODET sur le bacille d'Eberth, de S. ARLOING et PAUL COURMONT sur les bacilles de la tuberculose).

5° L'agglutination dans les maladies. — WIDAL ayant observé le pouvoir agglutinant du sérum des typhiques pendant la maladie, montra qu'on pouvait faire le diagnostic de la fièvre typhoïde par le fait de l'agglutination spécifique du bacille d'Eberth par le sérum des malades, dans des conditions données de temps, de dose, etc. On appliqua bientôt les mêmes données au choléra (ACHARD et BENSAUDE), aux pneumococcies

(GRIFFON), à la coli-bacillose, à la dysenterie (SHIGA), etc. M. ARLOING en 1898 découvrit le moyen d'obtenir des cultures homogènes de bacilles de Koch, et appliqua le séro-diagnostic de la tuberculose dont l'étude fut poursuivie par MM. ARLOING et PAUL COURMONT.

Il n'y a pas d'agglutination au cours de la diphtérie (NICOLAS), ni du tétanos (J. COURMONT et JULLIEN).

L'apparition et le développement de la substance agglutinante ont été étudiés surtout dans la fièvre typhoïde. La réaction apparaît en général vers le septième jour (WIDAL), mais elle peut être beaucoup plus tardive, ce qui se voit surtout dans les cas graves (PAUL COURMONT) ou même manquer jusqu'à la mort.

Le pouvoir agglutinant une fois établi persiste en général pendant toute la maladie et survit même à celle-ci ; le serum d'un sujet ayant eu la fièvre typhoïde peut rester agglutinant pendant des années. Il y a là une preuve de l'imprégnation profonde déterminée dans l'organisme par une maladie infectieuse.

Le pouvoir agglutinant existe au maximum dans le sang et par conséquent le sérum (WIDAL, PAUL COURMONT) ; mais il transude dans presque toutes les humeurs de l'organisme ; il existe dans les sérosités, les urines, le lait, etc.

On trouvera plus loin un exemple des chiffres que nous avons trouvés dans les différentes humeurs, à l'autopsie d'un typhique.

6° **Mécanisme de la réaction agglutinante.** — La question la plus importante et encore discutée, est celle de savoir si l'agglutination des microbes peut se produire *in vivo* dans l'organisme même. Pour SALIMBENI et l'école de l'Institut Pasteur, la propriété agglutinante du sérum n'existe pas dans le plasma et les humeurs circulantes et ne se développe qu'à l'air libre et au contact de l'oxygène. L'agglutination n'aurait donc pas la signification d'un phénomène actif, s'exerçant dans le sang ou dans l'organisme et n'aurait pas de rôle dans l'action bactericide. Cependant ACHARD et BENSAUDE ont observé la propriété agglutinante dans le plasma lui-même, sans coagulation du sang. De plus, il est difficile de prouver que l'agglutination ne

puisse réellement pas se passer dans l'organisme, où l'on constate des phénomènes très actifs, tels que l'action bactéricide et le phénomène de Pfeiffer. Il est fort probable que l'agglutination est une réaction préparatoire à l'englobement des microbes et qu'à ce point de vue elle peut servir à la défense de l'organisme. Quant au mécanisme de l'action agglutinante *in vitro* et telle qu'on l'observe facilement, il faut étudier plusieurs facteurs.

A. Rôle des sels. — M. Arloing a montré le premier l'importance de la composition saline du milieu et sa richesse en chlorure de sodium dans le phénomène de l'agglutination. Bordet a vu que si on prive de ses sels par lavages successifs une émulsion de vibrion cholérique, il y a disparition de l'agglutination, qu'on ne peut ensuite reproduire que par addition de sel.

Pour A. Verner et S. Ismailova les sérums agglutinants sont très riches en fer alors que les sérums normaux n'en contiendraient que des traces; ce fer, proviendrait de la destruction intense des globules rouges au cours de l'infection (fièvre typhoïde). Les sels de fer avec le glycéro-phosphate de soude peuvent agglutiner le bacille d'Eberth et l'injection de ces mêmes sels aux lapins détermine l'apparition d'un pouvoir agglutinant élevé vis-à-vis du bacille d'Eberth.

On sait d'ailleurs qu'un grand nombre de substances chimiques, formol, sublimé, eau oxygénée, etc., agglutinent les cultures de bacilles d'Eberth dans la proportion de 1 pour 1 ; les solutions de vésuvine et de safranine à 1 pour 1.000, mélangées dans la proportion d'environ 1 pour 7 à des cultures de bacille d'Eberth, les agglutine très bien. Il ne faut pas exagérer l'importance de ces faits et confondre l'agglutination chimique avec l'agglutination spéciale et se produisant à des taux bien plus élevés par les sérums spécifiques.

B. Substance agglutinante et substance agglutinée. — Dans la séro-réaction classique, le sérum contient une substance agglutinante qui agit sur les bacilles, lesquels renferment la substance agglutinée ; il faut étudier ces deux substances.

a. *La substance agglutinante ou agglutinine*. — Elle diffère de

l'alexine, car elle n'est pas détruite par la chaleur à + 55° ; extrêmement résistante, elle n'est détruite que par le chauffage à + 60-65°. Elle résiste à l'action de la lumière diffuse ; cependant nous avons montré qu'un sérum de pleurésie tuberculeuse, par exemple, laissé à la lumière diffuse, se décolore peu à peu et perd en même temps son pouvoir agglutinant ; la lumière solaire agit encore plus vite. Elle résiste également assez bien à la dessiccation et à la putréfaction, mais ces deux actions finissent cependant par la détruire et ce n'est que grâce au pouvoir agglutinant élevé de certains sangs, qu'on a pu les voir agglutiner encore, quoiqu'à un degré moindre, après l'action de ces diverses causes. L'action du froid même très intense paraît également sans action ; nous avons observé avec Doyon et Chaix que la congélation dans l'air liquide, c'est-à-dire à — 190°, soit des cultures de bacilles typhiques, soit d'un sérum agglutinant, n'empêche pas ensuite l'action de ce dernier sur les bacilles.

Les agglutinines sont presque complètement arrêtées par les filtres et les membranes dialysantes, et non par certaines membranes vivantes ; mais, dans ce dernier cas, il faut compter sur l'action spéciale des cellules vivantes (plèvre, glandes, muqueuse digestive, placenta) et chaque organe retient ou laisse passer la substance agglutinante en partie et à sa manière. Ainsi les diverses sécrétions (lait, urine, bile) contiennent des agglutinines, mais en proportion moindre que le sang ; les larmes n'en contiennent pas, de même la sérosité d'œdème. Un fait intéressant, qui montre la façon dont les agglutinines traversent les différentes barrières muqueuses ou glandulaires, est le suivant : lorsqu'une nourrice est atteinte de fièvre typhoïde, on voit se développer le pouvoir agglutinant, non seulement dans son sérum, mais dans son lait et dans le sérum du nourrisson ; seulement ce pouvoir agglutinant est plus faible dans le lait, et plus faible encore dans le sérum du nourrisson, c'est successivement la glande mammaire a arrêté une partie des agglutinines, et d'autre part la muqueuse digestive du nourrisson n'a laissé passer qu'une petite partie des agglutinines du lait (P. Courmont et Cade). En tout cas cela démontre que le pouvoir agglutinant peut se transmettre par le tube digestif

A l'état normal, le placenta ne semble pas laisser passer les agglutinines ; mais dans certains cas, et probablement par altération de cet organe, le sang du nouveau-né peut agglutiner, dans des proportions moindres que le sang maternel.

Les agglutinines, comme l'alexine, précipitent par l'alcool et les réactifs ordinaires des diastases. WIDAL et SICARD ont essayé de voir quelle est la substance albuminoïde à laquelle est liée l'agglutinine; elle est fixée au fibrinogène et à la globuline et non à la sérine.

b. *Substance agglutinée.* — Celle-ci semble être renfermée surtout dans les corps des bacilles. Si on lave une culture microbienne et qu'on l'émulsionne ensuite dans de l'eau salée on peut l'agglutiner avec le sérum correspondant. Dans certains cas, sous l'action du sérum agglutinant, on verrait se modifier la couche périphérique des microbes, qui se gonfle devient visqueuse, et de là résulterait l'adhérence des microbes dans les agglutinats (GRUBER). ROGER a de même observé que le champignon du muguet, dont les modifications sont faciles à observer, s'épaissit, se gonfle sous l'influence du sérum agglutinant ; il en serait de même pour le bacille de la peste (ZABOLOTNY) et le vibrion cholérique (KUMPP).

Certains auteurs, à la suite de KRAUSS, ont voulu voir dans l'agglutination des microbes, un phénomène de précipitation d'une substance renfermée non plus dans le corps des bacilles mais dans la partie liquide des cultures. Si l'on mélange du sérum agglutinant au liquide de filtration d'une culture de vibrion cholérique, de bacille typhique, ou de bacille de la peste, on voit se produire des amas floconneux ressemblant à ceux de l'agglutination des microbes ; ce produit de filtration contiendrait donc la substance agglutinée ou agglutinable par l'action des agglutinines du sérum. CH. NICOLLE a repris les recherches de KRAUSS et assimilé cette réaction à celle de l'agglutination des corps microbiens eux-mêmes. Il y a cependant de grosses différences. WIDAL a montré qu'un sérum qui agglutine à un taux très élevé une culture totale de bacille typhique, par exemple à 1 p. 1 000, n'agglutinera le produit de filtration qu'à un taux très minime, et presque toujours le même quelle que soit la force

du sérum employé; il n'y a donc pas parallélisme entre ces deux actions. De plus comme l'a vu NICOLLE lui-même, les corps microbiens restés sur le filtre sont encore agglutinables; la substance agglutinée n'a donc pas passé toute entière dans le liquide de filtration; il semblerait pour cet auteur que dans les cultures jeunes la substance agglutinable reste surtout adhérente au corps microbien, tandis que dans les cultures vieilles elle passerait surtout dans le bouillon.

Quoi qu'il en soit il n'est pas démontré que le phénomène de Krauss soit identique au phénomène de l'agglutination, il s'agit plutôt d'un phénomène de précipitation, qui peut d'ailleurs avoir son influence dans l'agglutination totale telle qu'on l'observe dans une culture complète.

c. *Agglutinabilité et pouvoir agglutinogène des microbes.* — Un microbe est agglutinable lorsqu'il est agglutiné par le sérum correspondant. Mais on sait que pour une même race de microbes certains échantillons sont très agglutinables, alors que d'autres ne le sont pas. RODET, REHNS l'ont démontré les premiers. C'est ainsi que les bacilles d'Eberth peuvent n'être pas du tout agglutinables même par des sérums très fortement agglutinants pour d'autres échantillons; cela se voit surtout pour les microbes récemment isolés de l'organisme malade (RODET, JULES COURMONT, BANCEL) ou même des microbes provenant des eaux (CHANTEMESSE). Il est curieux de voir que l'acclimatement aux cultures développe l'agglutinabilité au bout d'un certain nombre de générations. S. ARLOING et PAUL COURMONT ont démontré les mêmes faits pour les bacilles de la tuberculose; le bacille de Koch même en culture liquide homogène, suivant le procédé d'Arloing, est loin d'être toujours agglutinable; certains échantillons peuvent être conservés pendant des années sans devenir agglutinables; d'autre part certains échantillons peuvent perdre leur agglutinabilité pour des raisons inconnues. Ces faits sont très importants et montrent que l'agglutination dépend en partie des propriétés du microbe lui-même et qu'en tous cas, au point de vue pratique, il ne faut jamais se servir pour les séro-diagnostics ou études expérimentales que d'un bacille bien agglutinable.

Le *pouvoir agglutinogène* (PAUL COURMONT) est celui que possèdent les microbes de déterminer par leur inoculation le pouvoir agglutinant du sérum des infectés. Certains microbes semblent très peu agglutinogènes. Ainsi le sérum des diphtériques ou des tétaniques n'agglutine jamais (NICOLAS, J. COURMONT et JULIEN). Bien plus, un microbe ordinairement agglutinogène peut ne déterminer aucune propriété agglutinante dans le sérum de l'infecté lorsqu'il est trop virulent ; ainsi les sujets atteints de fièvre tyhoïde très grave ont un sérum souvent dépourvu de toute propriété agglutinante (PAUL COURMONT). De même les bacilles de la tuberculose très virulents ne déterminent à peu près pas de pouvoir agglutinant du sérum (S. ARLOING et PAUL COURMONT). Le pouvoir agglutinogène des microbes semble donc être *en raison inverse de leur virulence*.

B. THÉORIES SUR LE MÉCANISME DE L'AGGLUTINATION. — On peut en distinguer quatre principales.

Une théorie qu'on pourrait appeler biologique est celle de GRÜBER qui attribue l'agglutination aux modifications du corps des microbes sous l'influence des sérums.

La théorie de KRAUSS assimile l'agglutination à un phénomène de précipitation comme pour les précipitines des albuminoïdes (voir p. 901).

Une théorie plutôt chimique attribue l'agglutination à la présence de certains sels dans les sérums, et notamment des sels de fer (voir plus haut).

Enfin pour BORDET, DUCLAUX, l'agglutination serait un phénomène physique par modification de l'équilibre entre les microbes d'une part et le liquide de culture d'autre part, sous l'influence d'un élément étranger, le sérum ; et l'agglutination n'aurait d'autre signification que celle de l'agglomération et du dépôt des particules solides dans une émulsion argileuse.

§ 2. — SIGNIFICATION ET APPLICATIONS DE LA PROPRIÉTÉ AGGLUTINANTE

La question du rôle joué par le pouvoir agglutinant des humeurs dans l'infection et l'immunité a une grande importance,

non seulement théorique, mais encore pratique, au point de vue des applications.

A) — Signification et rôle de la réaction agglutinante

Cette signification est très différente suivant les auteurs.

1° Réaction d'immunité ou d'infection. — Pour Gruber c'est une réaction d'immunité ; les premiers observateurs ne l'avaient signalée en effet que dans le sang des animaux vaccinés et pensaient qu'elle jouait un rôle dans l'immunisation.

M. Widal a montré que la réaction apparaissait au cours même de l'infection, pendant la maladie, avant que l'immunité soit établie, qu'elle pouvait exister à un degré élevé à la veille d'une rechute (dans la fièvre typhoïde), et que par conséquent elle était indépendante de l'état d'immunité et qu'il s'agissait plutôt d'une *réaction d'infection* ou mieux, comme Widal l'a précisé plus tard, d'une *réaction de la période d'infection*. En tous cas c'est la constatation de la séro-réaction pendant l'infection qui a conduit ce savant aux applications si fécondes du séro-diagnostic.

2° Rapport avec les autres propriétés du sérum. — Le pouvoir agglutinant est distinct des propriétés bactéricide, lysogène, sensibilisatrice, et précipitante des sérums. En effet l'alexine est détruite, à une température plus faible que l'agglutinine, laquelle résiste jusqu'à + 65°. L'action bactéricide et lysogène, qui se produisent grâce au concours de l'alexine et de la sensibilisatrice, s'effectuent sans intervention de l'agglutinine. Celle-ci est un anticorps comme les sensibilisatrices et les précipitines, mais elle diffère de ces dernières. La sensibilisatrice peut exister en dehors du pouvoir agglutinant, et les précipitines s'obtiennent par des injections de sérum qui ne déterminent aucune action agglutinante dans les humeurs de l'animal inoculé. Cependant il est certain que l'agglutinine accompagne le plus souvent la sensibilisatrice et qu'elle semble jouer un certain rôle. Dans le phénomène de Pfeiffer les microbes

sont immobilisés et agglutinés le plus souvent avant d'être réduits en granules. Dans l'action hémolysante d'un sérum sur des globules rouges, il y a le plus souvent agglutination des globules avant leur hémolyse. Il est donc fort probable, et en tous cas il n'est guère possible de prouver le contraire, que le fait de l'agglutination aide à l'action des substances bactéricides proprement dites. Il y a là une sorte d'action préparante dont le rôle n'est peut-être pas sans importance.

3° **Réaction de défense.** — Aussi avons-nous soutenu depuis 1897 que la réaction agglutinante est bien une réaction de défense, c'est-à-dire qu'elle sert à la défense de l'organisme par les sérums, et qu'en tous cas elle est le plus souvent un témoin de l'activité de cette défense. De là est née notre théorie du séro-pronostic. A part les considérations théoriques déjà développées, on peut invoquer différents arguments expérimentaux ou cliniques.

a. *Antagonisme entre les microbes vivants et la substance agglutinante.* — On le constate de la façon suivante. Si l'on ensemence *in vitro*, dans un tube de sérum agglutinant, quelques gouttes de la culture du bacille spécifique, on voit se développer une culture floconneuse, de virulence d'ailleurs atténuée, et qui absorbe peu à peu et détruit toute la substance agglutinante du sérum; de telle sorte qu'au bout d'un certain temps les microbes l'ont détruite tout entière (P. Courmont). De même, dans l'organisme des typhiques, la substance agglutinante est à peu près absente ou du moins en très faible quantité dans les organes spécialement infectés par le bacille d'Eberth, par exemple le foie et la rate. Voici par exemple un tableau frappant de la répartition des agglutinines chez un typhique mort de sa maladie (P. Courmont, *Soc. de Biologie*, 20 février 1897).

F.., VINGT ANS, MORTE DE FIÈVRE TYPHOÏDE GRAVE VERS LE 20e JOUR :

	P. agglutinant.
Sérosité pleurale	200
Sang du cœur	100
Sang veine rénale	100

Suc de l'ovaire	100
Sérosité péritonéale	100
Sang veine porte	50
Sang des veines sus-hépatiques	10
Sang de la veine splénique	10
Suc splénique	10
Bile	10
Suc des ganglions mésentériques	10
Sérosité péricardique	10

On voit que c'est le sang de la circulation générale qui contient le plus de substance agglutinante et que celle-ci est diminuée dans les organes infectés (rate, foie, ganglion).

Or précisément les organes tels que la rate possèdent la substance agglutinante à un degré aussi élevé que le sang, chez les malades qui ont résisté à l'infection (P. Courmont), et chez les animaux d'expérience (Deutsch). Il semble donc bien que si la substance agglutinante manque chez les typhiques morts de leur infection, c'est que le pullulement des bacilles y a détruit pour ainsi dire la substance agglutinante, comme dans le tube à expérience. Nous avons démontré de même, que c'est surtout dans les formes graves, c'est-à-dire septicémiques de la fièvre typhoïde, et dans lesquelles le bacille se trouve en abondance dans le sang et les organes, que la substance agglutinante ne se développe pas ou disparaît.

b. *Faible virulence des bacilles agglutinés.* — Nicolas démontra le premier que des bacilles diphtériques agglutinés par du sérum anti-diphtérique sont moins virulents que des bacilles témoins. Nous avons montré de même que des bacilles typhiques agglutinés par le sérum de typhiques sont bien moins virulents pour le cobaye que les microbes traités par un sérum non agglutinant. Mais dans ces expériences faites en 1897 à une période où on ignorait le moyen de séparer par la chaleur les anticorps de l'alexine, nous n'avons pas fait la part de ce qui revient à l'agglutination même et au pouvoir bactéricide lié à l'action de l'alexine et de la sensibilisatrice. Il est probable que l'action agglutinante a surtout un rôle préparateur pour l'action de l'alexine.

c. *Arguments cliniques.* — Nous avons mesuré dans plus de 112 observations de *fièvre typhoïde* le pouvoir agglutinant aussi

souvent que possible aux différentes périodes de la maladie, et de cette longue étude clinique nous avons tiré les conclusions suivantes : Il existe une courbe d'agglutination différente dans les formes moyennes et curables et dans les formes graves et mortelles. Dans les *formes moyennes*, normales pour ainsi dire, de la fièvre typhoïde, la courbe s'élève progressivement, avec un maximum précisément au moment où l'infection est vaincue, où se fait la défervescence, et en même temps que se dessinent les autres signes de la crise de guérison ; la courbe agglutinante peut encore rester élevée pendant quelques jours à un moment où l'infection est finie (ce qui montre qu'il ne s'agit pas d'une réaction d'infection proprement dite) mais en général elle redescend rapidement après la chute de la température. La courbe d'agglutination représente donc, jusqu'à un certain point, la marche des réactions de défense pendant l'infection ; elle s'élève exactement en sens inverse de la courbe thermique ou courbe d'infection, et la production de substances agglutinantes est maxima au moment où l'organisme triomphe de l'infection (voir le tracé de la fig. 103).

Au contraire, dans les *formes graves*, irrégulières, mortelles ou à rechutes, ou à complications sévères, la marche du pouvoir agglutinant est toute différente, et l'on observe les différents types suivants : courbe continuellement basse d'un pouvoir agglutinant peu élevé ; courbe irrégulière à grandes oscillations ; abaissement du pouvoir agglutinant avant la défervescence de la température ; disparition même du pouvoir agglutinant alors qu'il existait auparavant. La figure 104 est un bel exemple de ces courbes basses et avec disparition du pouvoir agglutinant dans une forme hyper-infectieuse mortelle. Dans un assez grand nombre de formes graves mortelles, la mort survient avant l'apparition de la réaction agglutinante. De nombreux faits de ce genre publiés semblaient mettre en doute la valeur diagnostique de la séro-réaction de Widal ; ils s'expliquent très bien avec les données précédentes, et il est curieux de voir que presque tous les cas publiés comme contraires à la méthode du séro-diagnostic viennent précisément appuyer nos vues sur le séro-pronostic.

En somme, dans la généralité des fièvre typhoïdes la réaction

agglutinante évolue en raison inverse de la gravité de l'infection. Sans doute il y a des exceptions à cette règle générale, mais l'étude d'un grand nombre de faits montre que ce sont des exceptions. Ces vues ont été confirmées par les observations de

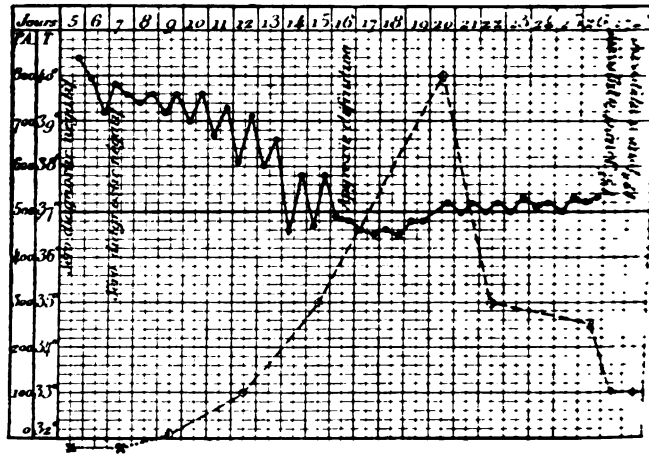


Fig. 103.
Courbe d'agglutination en clocher dans une fièvre typhoïde bénigne (PAUL COURMONT).

On voit le pouvoir agglutinant, absent jusqu'au 9e jour, apparaître, puis s'élever progressivement et atteindre son maximum au moment de la convalescence. Les courbes de température (c'est-à-dire d'infection) et d'agglutination marchent en sens inverse.

M. ETIENNE (à Nancy), MM. TCHISTOWITCH et EPIPHANOFF (à Saint-Pétersbourg), MM. FERRÉ et ANTONY (à Bordeaux) MM. ARTAUD et BARJON, PELON, BORMANS, etc.

L'*étude des autres infections* plaide dans le même sens. M. GRIFFON a vu que l'agglutination du pneumocoque fait défaut chez les malades qui succombent à leur pneumococcie, alors que l'agglutination est très intense dans les cas de pneumococcie bénigne et localisée, et que le maximum de la réaction est atteint en général au moment où les symptômes critiques de la défervescence annoncent que la lutte s'est terminée à l'avantage de l'organisme.

Dans la *tuberculose*, nous avons vu avec M. ARLOING que la

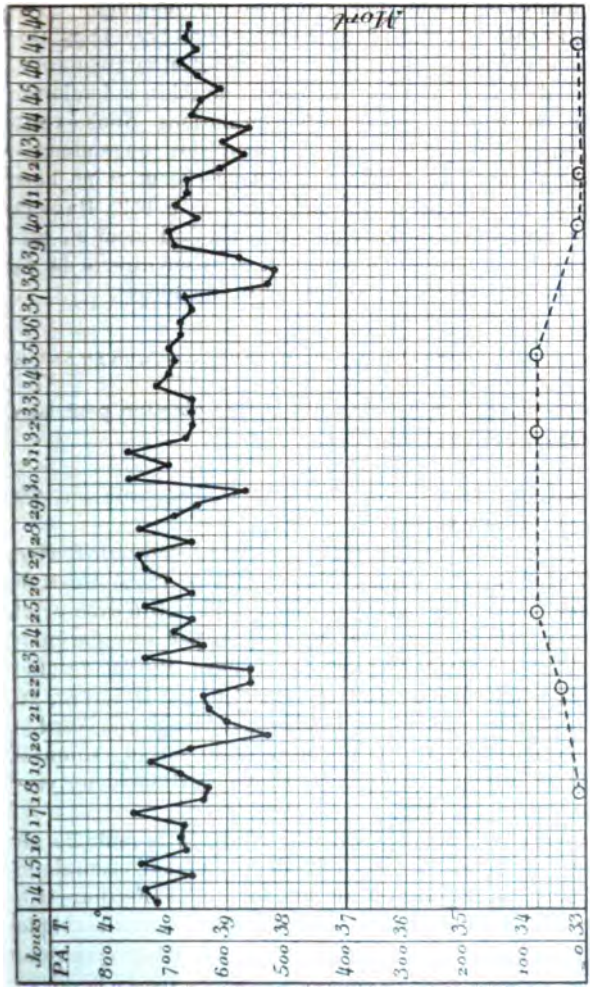


Fig. 104. — Courbe d'agglutination basse puis descendante dans un cas de fièvre typhoïde mortelle. On voit le pouvoir agglutinant très peu élevé au 19e jour, ne pas atteindre 1 p. 100, et baisser presqu'au point de disparaître du 40e jour jusqu'à la mort (PAUL COURMONT).

réaction agglutinante manque chez 10 à 15 p. 100 environ des

tuberculeux, et que ces cas négatifs concernent presque tous des malades atteints de lésions graves et mortelles (méningite, granulie, pneumonie caséeuse, phtisie avancée, etc.) ; que l'agglutination peut disparaître lorsque la gravité de l'infection augmente, et qu'au contraire ce sont les cas légers, curables, à tendance fibreuse qui donnent les plus belles agglutinations. Nous avons montré d'autre part que le sérum des pleurésies tuberculeuses est très agglutinant chez les malades qui guérissent et ne l'est pas chez ceux qui meurent de leur pleurésie (voir p. 859). Dans la tuberculose expérimentale l'agglutination est également en raison inverse de la gravité de l'infection et en raison directe de la résistance de l'organisme (S. Arloing et P. Courmont).

B) — Applications de la réaction agglutinante

De tout ce qui précède il ressort que la séro-réaction peut servir au diagnostic et au pronostic.

1° Séro-diagnostic. — On peut faire le diagnostic *soit des microbes, soit de la maladie.*

Dans le premier cas on agglutine le microbe à déterminer avec un sérum agglutinant connu, et l'on conclut de l'agglutination des microbes dans certaines proportions, à l'identité avec celui qui a servi à préparer le sérum agglutinant par inoculation à l'animal. C'est le procédé employé par Gruber. Il n'est valable que lorsque le microbe inconnu est agglutiné par le sérum, au même taux que les échantillons les plus agglutinables de l'espèce microbienne qui a servi à la préparation du sérum ; sinon il peut s'agir de microbes d'espèce voisine et partiellement sensible au sérum en question.

Dans le second cas on détermine la nature de la maladie en constatant l'agglutination d'un microbe connu, par exemple le bacille d'Eberth, par le sérum du malade dont l'affection est à déterminer. C'est le *séro-diagnostic de* Widal qui est appliqué à l'heure actuelle dans le monde entier pour la fièvre typhoïde, et qui a été étendu à d'autres maladies, et notamment à la tuberculose, à la dysenterie, au choléra, etc.

Lorsqu'il y a agglutination à un degré donné du microbe spécifique par le sérum d'un malade, on dit que le *séro-diagnostic est positif* : c'est un signe de grande valeur, et qui, appliqué en clinique dans les conditions requises, peut conduire à la certitude du diagnostic; les probabilités sont d'autant plus grandes que le pouvoir agglutinant est plus élevé. Lorsque le microbe n'est pas agglutiné au taux voulu on dit que le *séro-diagnostic est négatif* ; on devrait dire plutôt qu'il y a absence d'agglutination. Cela ne constitue, comme l'a dit Widal dès 1896, qu'une présomption contre le diagnostic de la maladie en question, car on sait que la réaction peut faire défaut : au début de la maladie, dans les formes graves et dans certains cas pendant toute la durée de l'infection. Comme tous les signes négatifs, celui-ci n'a qu'une valeur relative, d'autant plus grande qu'on a répété plus souvent la séro-réaction ; il n'a que la valeur de l'absence d'un signe fréquent de la maladie, au même titre que l'absence des taches rosées, de la diarrhée, de la fièvre même, sans que l'on puisse conclure de l'absence d'aucun de ces signes à l'absence d'une fièvre typhoïde.

Ces notions générales sont très importantes, car très souvent on comprend fort mal les applications de l'agglutination au diagnostic surtout dans les cas négatifs (pour la technique et les détails d'application voir : J. Courmont, *Précis de Bactériologie*, Doin, 3e édition, p. 698).

2° Séro-pronostic. — Nous avons établi le mot et la chose en 1897 pour la *fièvre typhoïde*, et depuis, avec M. Arloing, pour la *tuberculose*.

a. *Dans la fièvre typhoïde.* — D'après tout ce que nous avons dit des courbes agglutinantes on peut conclure que l'étude suivie, de la courbe agglutinante dans sa comparaison avec les symptômes d'infection et surtout avec la courbe thermique, fournira des données pronostiques importantes. De même que la seconde de ces courbes schématise en général la marche de l'infection, la première représente assez bien l'évolution d'une partie des réactions de défense. A ce titre et puisqu'en fait, à certaines formes de la maladie correspondent certains types de courbes agglu-

tinantes, le séro-pronostic envisagé et appliqué comme nous l'avons indiqué dans nos différents travaux est donc un élément important de pronostic, à côté des autres données fournies par la clinique ou le laboratoire.

En pratique, une courbe agglutinante typique, en clocher, qui s'élève à mesure que la température baisse (voir fig. 103) et dont le maximum coïncide avec d'autres signes de défervescence est d'un bon pronostic, mais ce n'est pas l'élévation seule du pouvoir agglutinant qui peut suffir à un pronostic favorable. Un pouvoir agglutinant très élevé peut en effet coïncider avec des symptômes d'infection très graves, qui détruisent la signification favorable du séro-pronostic.

Réciproquement, les courbes basses ou oscillantes pendant la période d'état seront d'une signification pronostique fâcheuse, surtout lorsqu'elles coïncident avec des symptômes d'infection graves d'ailleurs (Voir fig. 104). La disparition du pouvoir agglutinant au cours de la maladie est d'un pronostic très sévère, car cela semble témoigner de la déchéance complète des défenses organiques. M. Widal avait noté dès 1897 l'abaissement du pouvoir agglutinant dans certains cas avant la mort.

D'après cela, la recherche du pouvoir agglutinant faite une seule fois à une période avancée de la maladie peut être à elle seule un élément de pronostic; l'absence de la séro-réaction dans ce cas indique qu'elle n'a pas encore apparu ou qu'elle a disparu, ce qui est l'indice des formes graves. On voit donc que c'est surtout lorsqu'il est défavorable, que le séro-pronostic peut être utilisé, c'est-à-dire lorsque la réaction est faible ou absente, et dans ces cas une seule recherche du pouvoir agglutinant peut fournir des données importantes.

b. *Dans la tuberculose.* — Dans la tuberculose les données seront bien moins faciles à appliquer car il s'agit le plus souvent d'une maladie à évolution longue entrecoupée de périodes d'amélioration et de rechutes et qu'il est difficile de suivre dans ses différents stades. Aussi les applications du séro-pronostic à la tuberculose sont-elles limitées. Sans doute l'intensité du pouvoir agglutinant est là encore plutôt d'un bon pronostic ; mais celui-ci peut exister de longue date à un degré élevé, alors que le malade

est emporté par une aggravation de ses lésions coïncidant dant avec un pouvoir agglutinant antérieurement élevé. C'est donc surtout l'absence de la réaction agglutinante qui servira au pronostic et dans le sens défavorable ; il faut toujours réserver le pronostic d'une tuberculose sûrement existante et dans laquelle il y a absence du pouvoir agglutinant. Nous avons vu justement que la plupart des formes très graves et très rapides de la tuberculose évoluent sans déterminer la formation de substance agglutinante.

Dans la pleurésie tuberculeuse séro-fibrineuse, où il s'agit ordinairement d'une maladie à évolution assez rapide et souvent avec guérison parfaite des lésions, les applications du séro-pronostic se sont montrées bien plus pratiques[1]. (Voir p. 859.)

ARTICLE IV

POUVOIR PRÉCIPITANT DES SÉRUMS

En mélangeant certains sérums à d'autres sérums ou humeurs, on obtient, dans les conditions que nous allons voir, un précipité floconneux ; c'est la *réaction précipitante*, qui serait due à la présence dans ce sérum d'une précipitine.

L'expérience première a été faite par Tchistowitch ; en injectant à un lapin du sérum d'anguille ou de cheval on détermine chez ce lapin la formation de substances précipitantes ; le sérum du lapin ainsi préparé précipite le sérum d'anguille ou de cheval si on le mélange à ceux-ci *in vitro*. On a montré ensuite que certaines substances albuminoïdes injectées à des animaux (sérine, globuline) donnaient au sérum de ces animaux le pouvoir précipitant vis-à-vis des solutions de ces substances (Nolf). Il faut donc distinguer en théorie et pour les applications deux ordres

[1] Pour cette question du séro-pronostic voir : Paul Courmont. *Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques*. Thèse de Lyon, Baillères, 1897. *Séro-pronostic des pleuresies tuberculeuses*. Presse médicale, 8 novembre 1905. *De la réaction agglutinante chez les tuberculeux*. Association pour l'Avancement des sciences. Congrès. Lyon 1906.

de faits : action précipitante par injection à un animal d'un autre sérum animal, et action précipitante déterminée par l'injection de substances chimiques.

§ 1. — Précipitines déterminées par l'injection a un animal du sérum ou des humeurs d'un autre animal.

Bordet a montré que l'expérience de Tchistowitch avait une portée générale et que les précipitines spécifiques se forment dans le sérum de tout animal traité par les injections de sérum d'une autre espèce.

1° Étude du phénomène. — Le sérum d'un animal ainsi préparé détermine un précipité principalement dans le sérum de l'animal qui a servi à l'inoculer. Par exemple, le sérum du lapin inoculé avec du sérum du cheval précipitera le sérum de cheval ; le sérum de lapin inoculé avec des sérums d'homme précipitera surtout le sérum d'homme.

Mais les recherces de Bordet, Nuttal, Linossier et Lemoine ont montré que cette action n'est pas rigoureusement spécifique vis-à-vis de l'animal dont le sérum a été inoculé au lapin. Le sérum d'une espèce animale sera précipité, non seulement par le sérum de lapin inoculé avec le sérum de cette espèce, mais encore lorsque le lapin aura été inoculé avec le sérum d'une espèce voisine. Ainsi le sérum de lapin préparé avec du sang de poule précipitera le sang de poule et le sérum de pigeon ; ce sérum précipitant pour le sérum d'homme montrera la même action sur le sérum de singe (Nuttal) ; un sérum précipitant celui du cheval précipitera aussi celui de l'âne. En somme, un même sérum précipitant peut agir sur un très grand nombre de sérums d'animaux, même d'espèces différentes. Ici, comme pour l'agglutination, la spécificité de la réaction existe non pas tant au point de vue de la nature de cette réaction précipitante que de son étendue et de sa sensibilité. Ainsi, le sérum d'un animal inoculé avec le sang d'un autre, précipitera surtout le sérum de ce dernier et à des degrés de dilution où il ne précipitera

plus celui d'un troisième animal, surtout si l'espèce en est très différente.

2° **Applications de la propriété précipitante.** — LINOSSIER et LEMOINE surtout ont insisté sur cette sensibilité spécifique des sérums précipitants, et montré que cette réaction n'a de valeur réelle que si on cherche l'intensité de la réaction, en diluant successivement à des taux divers le sérum précipitant, et en le mélangeant au sérum précipité à des doses de moins en moins fortes. On voit alors que la réaction précipitante *est spécifique au point de vue quantitatif* : ainsi, un sérum de lapin préparé avec des injections de sérum humain précipite les sérums d'homme, de bœuf, de cheval, de chien, de cobaye, de poule, etc., mais il précipite le sérum d'homme d'une façon beaucoup plus intense, et à des dilutions où il sera sans action sur les autres sérums énumérés. Ceci a une grande importance à la fois théorique et pratique. Nous avons ici un réactif très délicat pour diagnostiquer entre eux les sangs et les sérums. Comme le dit BORDET, l'étude des propriétés des sérums confirme par une démonstration très élégante l'idée que les animaux diffèrent entre eux, non seulement par leur aspect et leur conformation, mais même par les détails les plus intimes et encore inconnus de leur constitution chimique, puisqu'un sérum injecté à un animal déterminera chez celui-ci la formation de substances spéciales, que ne détermineraient pas ou du moins pas au même degré, l'inoculation d'autres sérums ; et l'existence de ces substances spéciales se reconnaît précisément par leur action sur le sérum de l'animal dont le sang a servi à l'inoculation.

a. *Applications au diagnostic du sang, du lait, des albumines urinaires.* — Les propriétés précipitantes ont été employées surtout en *médecine légale* pour faire le diagnostic des taches de sang. UHLENLUTH le premier tenta cette application. Il dilue les taches de sang à examiner dans une proportion donnée d'eau salée, et ajoute du sérum d'un lapin préalablement préparé par des injections de sang humain et précipitant pour le sérum humain ; la formation d'un précipité démontrerait la nature humaine du sang suspect. WASSERMANN et SCHUTZE, OGIER et HERSCHER ont

fait des expériences très démonstratives. NUTTAL a produit la réaction avec un sérum précipitant conservé dans son laboratoire pendant plus de deux ans et demi. De même, le sang qui doit être précipité peut être employé même s'il est desséché, et s'il a subi certaines causes de destruction apparente; mais la chaleur à partir de 65° détruit la substance précipitante et empêche la réaction. Enfin, comme l'ont fait remarquer LINOSSIER et LEMOINE, il faut tenir grand compte pour apprécier la valeur de la réaction du *degré* où elle se produit; comme un même sérum précipite celui de plusieurs espèces animales il faut que cette réaction soit très intense et soit faite à des degrés de dilution très élevés, pour qu'elle soit caractéristique d'un sang déterminé. M. MARCHETTI, dans le laboratoire de M. LACASSAGNE, a montré les difficultés que l'on rencontre pour préparer le sérum précipitant et combien la méthode est délicate à employer. On ne saurait donc être trop prudent et s'entourer de trop de précautions techniques dans l'application médico-légale d'une réaction dont le côté pratique n'a pas encore fait ses preuves.

M. FLORENCE conseille la méthode suivante : on prépare, par les injections de sang humain, des animaux d'espèces très éloignées : on mélange ensuite le sérum de ces animaux; il se produit un précipité; on emploie alors pour les réactions diagnostiques le mélange de ces deux sérums dépouillé de ce premier précipité.

Dans le même ordre d'idées, on a essayé de distinguer l'origine d'autres humeurs ou sécrétions, et notamment du lait, par la réaction précipitante. BORDET a vu que le sérum d'un animal injecté avec du lait de vache précipite ce dernier.

LINOSSIER et LEMOINE ont vu que l'albumine de l'urine d'un malade atteint d'albuminurie orthostatique, vraisemblablement d'origine digestive, pouvait provenir directement du lait ingéré car cette albumine avait gardé la marque de son origine bovine et était précipitée dans l'urine par le sérum d'un lapin injecté avec du sérum de génisse.

b. *Applications pathogéniques.* — HAMBURGER et MORRO ont attribué les accidents éruptifs post-sérothérapiques à la précipitation, dans les petits vaisseaux, du sérum injecté, par les précipitines du sang du sujet; cela donnerait de petites throm-

boses intra-cutanées causant l'éruption. MARFAN et de PLAY ont accepté cette hypothèse pour la pathogénie de l'urticaire et d'autres accidents consécutifs aux injections de sérum anti-diphtérique : en effet, ils ont toujours trouvé la réaction précipitante en mélangeant le sérum de ces malades à du sérum de cheval, et ils pensent que cette réaction constatée *in vitro* doit se passer aussi dans l'organisme. Mais WIDAL a montré que le sérum de certains malades peut précipiter le sérum de cheval, sans que l'injection de ce dernier sérum à ces malades ait provoqué d'éruption cutanée. De même SABRAZÈS et DELAUNAY ont observé, chez un malade, trois poussées éruptives post-sériques sans que son sérum sanguin ait précipité *in vitro* le sérum de cheval anti-diphtérique qui avait été utilisé.

§ 2. — PRÉCIPITINES DÉTERMINÉES PAR L'INJECTION DE SUBSTANCES CHIMIQUES

NOLF a cherché le premier si des matières chimiques albuminoïdes définies pourraient déterminer par injection à un animal l'action précipitante de ce sérum sur les solutions de cette substance albuminoïde : il a vu que la globuline injectée à un lapin détermine une précipitine ayant une action sur les solutions de globuline et non de sérine. Réciproquement, LECLAINCHE et VALLÉE ont obtenu par des injections de sérine un sérum précipitant uniquement la sérine et non pas la globuline. LINOSSIER et LEMOINE, avec des injections de sérine, ont obtenu un sérum ayant une action à la fois sur les solutions de sérine et surtout sur celles de globuline. Pour LEBLANC, les sérums préparés par des injections de globuline ou de sérine, ne précipitent respectivement que la sérine ou la globuline. Mais pour FALLOISE la spécificité chimique de la réaction n'est pas aussi nette, comme l'ont vu LINOSSIER et LEMOINE, et la réaction précipitante ne pourrait pas servir au diagnostic des différentes albumines.

On a essayé (LECLAINCHE et VALLÉE, BLUMENTHAL) de distinguer les différentes albumines des urines humaines pathologiques en les précipitant par le sérum d'animaux injectés avec ces urines ou avec du sérum humain. Pour LINOSSIER et LEMOINE

il n'est pas démontré qu'un sérum précipitant soit capable de déterminer la nature chimique d'une albuminurie.

§ 3. — Nature et signification des précipitines

Les précipitines sont des substances différentes de l'alexine, ce sont des anticorps analogues aux agglutinines et aux sensibilisatrices, ne se détruisant qu'à + 65°.

En tout cas il faut séparer les propriétés précipitante, agglutinante et sensibilisante d'un même sérum. En injectant avec Nolf du sang défibriné de poule au lapin on détermine chez ce dernier la formation de substances précipitantes, agglutinantes et sensibilisantes du sérum ; mais si l'on n'a injecté que du sérum seul de poule au lapin, on n'obtient que la production de précipitine, tandis qu'au contraire l'injection des seuls globules de la poule, ne produit pas la formation de substances précipitantes dans le sérum. On a cependant essayé de rapprocher le phénomène de la précipitation de celui de l'agglutination, en montrant qu'un bouillon de culture microbienne filtré est précipité par un sérum agglutinant (phénomènes de Krauss) ; mais en réalité ce sont là deux phénomènes distincts.

On a recherché les rapports entre les substances précipitées et les antitoxines. Weill, Halé et H. Lemaire ont montré que en précipitant du sérum antidiphtérique par un autre sérum précipitant on entraîne l'antitoxine avec le précipité et que le sérum qui surnage n'est plus antitoxique. Mais l'antitoxine n'est pas étroitement fixée au précipité, car on peut l'en extraire par lavage. D'autre part Wasserman et Brucke contestent toute action de la précipitine sur l'anti-toxine.

ARTICLE IV

POUVOIR ANTITOXIQUE DES SÉRUMS

On peut avec Ehrlich diviser les corps toxiques en deux classes suivant qu'ils déterminent ou non la production d'antitoxines dans les humeurs des animaux vaccinés contre ces poisons

La plupart des poisons, les alcaloïdes, peuvent déterminer une certaine immunité chez les animaux à qui ils ont été inoculés progressivement; d'autre part certains animaux ont une résistance naturelle vis-à-vis de ces poisons, par exemple le lapin vis-à-vis de la belladone; mais dans aucun de ces cas le sérum n'est pas capable de neutraliser ces toxiques soit, *in vitro*, soit par l'inoculation *in vivo*.

Au contraire, les toxalbumines, les toxines microbiennes et les venins possèdent la propriété de déterminer dans le corps des animaux où ils ont été inoculés des anticorps, des antitoxines; ces substances existant surtout dans le sérum et pouvant neutraliser les toxines soit *in vivo* soit *in vitro*.

L'action antitoxique naturelle de certaines humeurs est certaine, mais assez mal connue; elle est en général assez restreinte et n'existe pas au degré que l'action antitoxique acquise à la suite des inoculations. Le sérum normal de chèvre protège le cobaye contre les bacilles du choléra tués (Pfeiffer); le sérum normal du cobaye contre les bacilles tués de la pneumonie contagieuse des porcs; les sérums normaux de cheval et d'homme contre l'action d'une toxine staphylococcique. De même, la bile a une certaine action antagoniste vis-à-vis de la toxine botulique, la cholestérine vis-à-vis du venin de vipère (Fraser); de même on a pu immuniser contre les toxines du tétanos et de la diphtérie par des inoculations de nucléo-histone. Les conclusions à tirer de ces faits ne se sont pas encore nettement dégagées.

C'est surtout le pouvoir antitoxique ou mieux antitoxinique artificiellement développé et servant à l'immunisation et à la préparation des sérums anti-microbiens que nous voulons étudier ici.

1° Historique. — C'est Behring et Kitasato qui ont les premiers démontré que le sérum de lapin inoculé progressivement avec de la toxine tétanique ou de la toxine diphtérique, et immunisé contre elle, a la propriété de neutraliser ces toxines. Roux a développé et appliqué ces notions en obtenant facilement chez le cheval le sérum antidiphtérique. Ehrlich a découvert les antitoxines contre les toxines végétales, (abrine, ricine, robine)

PHISALIX et BERTRAND, CALMETTE ont établi les mêmes notions pour les venins et pour l'obtention des sérums anti-veineux.

Avec tous ces sérums antitoxiques l'expérience typique est la suivante : On mélange *in vitro* une quantité de toxine à une proportion convenable d'antitoxine et l'on peut dès lors injecter ce mélange à un animal sans effet morbide, alors que la toxine seule l'aurait tué à la dose employée. De même, *in vivo* en injectant à l'animal d'une part le sérum, et en même temps ou quelque temps après la toxine, les résultats négatifs sont les mêmes ; enfin, même après le développement de l'infection ou de l'intoxication, le sérum peut exercer encore ses effets antitoxiques. C'est la base de la sérothérapie.

2° Développement, siège et propriétés des antitoxines — Le pouvoir antitoxique peut se développer, soit à la suite d'une infection spontanée, soit après une infection provoquée, soit enfin et surtout après une intoxication provoquée avec les toxines, en les injectant d'abord à très faible dose, puis progressivement. C'est ainsi que pour la préparation du sérum antidiphtérique, on injecte à un cheval un centimètre cube ou même un demi centimètre cube de toxine atténuée, et l'on arrive, en élevant progressivement la dose, à faire supporter à l'animal jusqu'à 100 et 200 centimètres cubes de toxine très virulente, dont quelques centimètres cubes auraient suffit à le tuer au début des inoculations. A ce moment, l'activité antitoxique du sérum de ce cheval est telle, qu'un seul centimètre cube de ce sérum peut garantir contre une dose mortelle de toxine mille kilogrammes de souris, c'est-à-dire un million de fois son poids. Un tel cheval possède dans son sang de quoi immuniser environ 20 millions de kilogrammes de substance vivante.

La répartition du pouvoir antitoxique est inégale dans les humeurs. Le sang et le sérum (BOUCHARD) possèdent le maximum d'antitoxine ; mais les sérosités en contiennent aussi, bien qu'elles dépourvues de tout élément cellulaire ; ROUX et VAILLARD l'ont vu chez des lapins vaccinés contre le tétanos. Le lait possède quinze à trente fois moins (EHRLICH et WASSERMANN) d'antitoxine que le sang. La transmission des antitoxines peut se faire en

tement comme nous l'avons vu pour les agglutinines par l'allaitement ; EHRLICH l'a observé chez les jeunes souris pour les antitoxines du tétanos, de l'abrine et la ricine, mais, d'après VAILLARD ceci ne serait possible que pour les souris et pas pour d'autres animaux : pourtant BEHRING, MARAGLIANO ont proposé l'immunisation des nourrissons par le lait provenant d'animaux vaccinés contre la tuberculose.

On trouve encore les antitoxines dans le pus, dans l'humeur aqueuse, et très peu dans la salive et l'urine. Les extraits d'organes contiennent des quantités très variables d'antitoxine.

Les propriétés des antitoxines les rapprochent des diastases et des anticorps déjà étudiés. La chaleur ne les détruit qu'à partir de + 65° et elles résistent aux températures inférieures, et à celle de + 55°, qui détruit l'alexine et quelques toxines ; certaines toxines sont en effet très altérables par la chaleur (tétanos, diphtérie), mais d'autres sont plus résistantes que les antitoxines (pyocyanine, venin) ; ces diverses actions de la chaleur permettent de séparer dans un mélange les toxines des antitoxines. La dessiccation permet de conserver indéfiniment les antitoxines qui peuvent même résister alors à des températures de plus de 100°. D'ailleurs l'antitoxine se conserve bien plus longtemps que les toxines correspondantes, lesquelles s'atténuent souvent assez rapidement. L'action de la lumière, des rayons X, du radium, n'est pas très élucidée, mais paraît moins manifeste sur les antitoxines que sur les toxines. L'action du froid a été étudiée par NICOLAS.

Elles adhèrent intimement aux albuminoïdes du sérum et sont précipitées avec les globulines ; cependant elles ne seraient pas de nature albuminoïde (BEHRING et KNOW), car on peut par dialyse obtenir un liquide possédant une partie des propriétés antitoxiques du sérum dialysé, mais n'ayant plus aucune réaction des albuminoïdes. La filtration sur un filtre imbibé de gélatine d'un mélange de venin et de sérum anti-venimeux montre que seul le venin a traversé. Les acides, les alcalis, l'alcool ne détruisent pas l'antitoxine ; la trypsine paraît les détruire, ce qui expliquerait la moindre action des sérums administrés par le tube digestif.

3° Origine des antitoxines. — Il paraît établi maintenant que les antitoxines sont d'origine cellulaire, c'est-à-dire formées par les cellules du sang (METCHNIKOFF) ou des organes (EHRLICH) sous l'influence de ces poisons. Mais diverses théories ont été successivement invoquées.

a. *Théorie de la transformation des toxines.* — BUCHNER avait pensé que l'antitoxine n'était autre que la toxine modifiée. Plusieurs arguments ont détruit cette théorie. Tout d'abord le pouvoir anti-toxique naturel de certains animaux existe en dehors de l'introduction de toute toxine. D'autre part la quantité d'antitoxine produite n'est pas en rapport avec la quantité de toxine inoculée. On a calculé qu'un cheval fournit cent mille fois plus d'antitoxine qu'il ne reçoit de toxine. Les antitoxines se renouvellent aussi dans l'organisme après une saignée abondante, sans qu'on ait besoin d'inoculer de nouvelles toxines (ROUX et VAILLARD, SALOMON et MADSEN); enfin la pilocarpine excitatrice des sécrétions cellulaires peut augmenter la production d'antitoxine indépendamment de la quantité de toxine inoculée.

b. *Théorie cellulaire leucocytaire.* — Pour METCHNIKOFF ce sont les leucocytes et probablement surtout les macrophages qui sécrètent les antitoxines. Les arguments invoqués sont les suivants : 1° les leucocytes sont très sensibles aux toxines et il y a généralement hyperleucocytose à la suite de leur inoculation (voir p. 797) ; mais il faut remarquer que des poisons minéraux dont l'inoculation peut être suivie d'accoutumance sans formation d'antitoxine déterminent aussi la leucocytose ; 2° dans certaines expériences, les leucocytes retiendraient les toxines avant leur arrivée dans les organes sensibles; ainsi, la toxine tétanique, préalablement broyée avec des grains de carmin ou avec des cellules cérébrales de cobayes, ne donne aucun symptôme morbide à l'animal ainsi inoculé; les leucocytes auraient retenu la toxine, en même temps que ces corps étrangers. Mais c'est là une action générale, même vis-à-vis des poisons qui ne déterminent pas la formation d'antitoxine. CALMETTE a constaté que l'atropine injectée dans les veines d'un lapin se localise surtout dans les leucocytes ; METCHNIKOFF et BESREDKA ont observé le même fait avec les sels arsenicaux ; par conséquent la fixation des

poisons par les leucocytes n'est pas une preuve qu'ils sécrètent les antitoxines.

D'autre part METCHNIKOFF lui-même fait remarquer que d'autres cellules vivantes que les leucocytes peuvent acquérir une immunité propre contre les toxines, par exemple les humeurs des lapins immunisés contre le sérum toxique d'anguilles deviennent antitoxiques contre ce sérum; mais les hématies du lapin débarrassées de tout sérum ont aussi un pouvoir réfractaire à l'action du sérum anguille. De même EHRLICH et MORGENROTH, ayant préparé des chèvres avec du sang d'autres animaux ont vu que le sérum de ces chèvres n'est pas capable de neutraliser le sérum hémolytique (c'est-à-dire toxique de ces autres animaux, tandis que les globules rouges de ces chèvres ont acquis une immunité entièrement cellulaire contre le sérum hémolytique. Ces expériences sont invoquées par METCHNIKOFF contre EHRLICH qui pense que les antitoxines ne peuvent neutraliser les toxines qu'en dehors des cellules et dans les plasmas; mais en même temps ces expériences semblent plaider aussi contre la théorie de METCHNIKOFF, attribuant exclusivement aux globules blancs le pouvoir de former des antitoxines; les globules rouges dans ces cas seraient précisément les cellules qui, sensibles au sérum hémolytique, fabriqueraient spécialement l'antitoxine contre ce sérum sans avoir besoin des leucocytes.

Les leucocytes sécrètent probablement certaines antitoxines mais pas toutes. D'apres ROMER la moelle des os, la rate, contiendraient dans certains cas des quantités notables d'antitoxine expériences avec l'abrine).

c. *Théorie des chaines latérales d'Ehrlich.* — Pour cet auteur, les antitoxines seraient sécrétées non seulement par les leucocytes, mais en général par toutes les cellules sensibles à un poison donné; chaque cellule fabriquerait l'antitoxine dont elle a besoin; par exemple, contre la toxine tétanique qui a une action toxique spéciale pour la cellule nerveuse, ce serait cette cellule elle-même qui fabriquerait l'antitoxine. L'expérience de WASSERMANN et TAKAKI semble appuyer cette hypothèse : on sait que le mélange de substance cérébrale et de tétanine peut-être injecté à l'animal sans danger; il y aurait neutralisation de la toxine

alors qu'il n'existe pas enco
que les centres nerveux pe
plus faible que d'autres o
D'autre part la toxine diph
pas neutralisée par son m
sensibles (Roux et Borrel) ;
Calmette pour le venin des

Enfin un argument très sé
On peut provoquer chez les
sous l'influence de l'inject
chez les animaux castrés (
logues à celles qu'on injecte
leurs glandes.

La conclusion définitive

**4° Théories sur la na
sur la toxine.** — La plus

a. *Théorie chimique d'Eh*
propos de l'immunité la
résistance de l'organisme
une portée générale dépass
seulement ici que, pour Ehr
la toxine et de l'antitoxine
molécule de toxine, de toxo

b) *Théorie physico-chimique.* — Celle-ci a été émise par ARRHENIUS, et soutenue par GRÜBER, MADSEN, etc. Dans cette théorie, la toxine et l'antitoxine se comportent bien à la façon de corps chimiques en combinaison, mais, pour ARRHENIUS, ces combinaisons sont très instables, dissociables, et constamment réglées par les lois de l'équilibre chimique, obéissant aux lois de la dissociation ou de l'éthérification. Aussi, d'après les lois de la dissociation posées par SAINTE-CLAIRE DEVILLE, cet équilibre maintient en présence dans le mélange une proportion variable de composés et de composants; la toxine et l'antitoxine ne disparaissent jamais complètement et ne sont pas saturées l'une par l'autre. Ainsi s'expliquerait plus facilement que la chaleur puisse dissocier facilement cette combinaison et que l'on puisse, par exemple par le chauffage à 65°, détruire seulement l'antitoxine et laisser intacte la toxine ou le venin, qui dès lors peuvent manifester leur action.

c. *Théorie physique de Bordet.* — Ici il ne s'agirait pas d'une composition chimique, même instable; la toxine et l'antitoxine conserveraient leur pleine individualité; il n'y aurait qu'une sorte de mélange; ou plutôt la neutralisation de la toxine par l'antitoxine serait due à une sorte de fixation physique analogue aux phénomènes de la teinture, et la toxine, ayant imprégné pour ainsi dire l'antitoxine, n'aurait plus d'action morbide sur les cellules organiques. Il y aurait là quelque chose d'analogue à la fixation de la sensibilisatrice sur les microbes. Aussi KRETZ a émis l'hypothèse que, entre la toxine et l'antitoxine, se placerait l'action d'un corps analogue à la sensibilisatrice; ceci n'est qu'une vue de l'esprit.

d. *Théorie physiologique.* — D'une façon plus simple on a expliqué les actions des antitoxines par l'excitation des processus de défense de l'organisme et spécialement des réactions, qui seraient inverses de celles produites par la toxine. CHANTEMESSE et LAMY ont vu par exemple que la toxine et l'antitoxine typhique ont une action inverse sur le cœur et la pression.

Mais M. ARLOING a démontré que souvent les sérums antitoxiques ont précisément une action qui peut s'ajouter dans une certaine mesure et dans le même sens à l'action des toxines.

Le manque de spécificité de certaines antitoxines serait aussi un fait plaidant contre l'hypothèse de combinaisons chimiques plus ou moins stables et plus ou moins spécifiques. Ainsi, le sérum anti-tétanique peut vacciner contre le venin des serpents (CALMETTE), le sérum actif contre la robine l'est également contre la ricine (EHRLICH). Mais, en général, l'action des antitoxines est bien spécifique, et les faits précédents montrent seulement la complexité du problème.

5° Application des propriétés antitoxiques. — Il ne faudrait pas croire que toutes les discussions précédentes n'aboutissent qu'à des hypothèses souvent sans importance pratique. Nous ne pouvons énumérer ici l'importance de telle ou telle expérience pour élucider le mécanisme de l'immunité, et par conséquent conduire à des procédés plus certains d'obtenir celle-ci. Nous rappellerons seulement les applications fécondes de la sérothérapie (voir p. 958) et l'importance de toutes ces données sur le mécanisme de l'immunité soit pour produire expérimentalement celle-ci chez les animaux pour la production des sérums thérapeutiques, soit pour faciliter son établissement de chez l'homme au cours des maladies.

ARTICLE V

QUELQUES AUTRES PROPRIÉTÉS DES SÉRUMS

En dehors des propriétés des humeurs abordées dans les précédents articles et que l'on a spécialement étudiées en les dissociant par des procédés analytiques ingénieux d'expérimentation, il en est d'autres dont le mécanisme est souvent mal connu, et elles sont la somme, la synthèse d'une série d'actions et de réactions organiques, mais dont l'importance n'est pas moindre. Ce sont d'abord les propriétés vaccinante, immunisante, curative des sérums : celles-là nous les étudierons dans le chapitre I (immunité, vaccination, sérothérapie).

Mais nous voulons dire quelques mots de deux propriétés fort

curieuses des sérums et dont l'action est exactement l'inverse des propriétés défensives, bactéricides, immunisantes ; nous voulons parler des propriétés microbiophiles et favorisantes des sérums.

Lorsqu'on injecte certains microbes ou certaines toxines à l'animal, au lieu de déterminer dans les humeurs le pouvoir bactéricide et l'immunité on crée au contraire un état microbiophile ou un pouvoir favorisant.

1° État microbiophile des sérums. — Jules Courmont a observé le premier que certaines toxines sont prédisposantes à l'infection (tuberculose du bœuf de J. Courmont, staphylocoque) au lieu d'être immunisantes.

Si on cultive un microbe (staphylocoque) dans le sérum d'un animal inoculé avec les toxines de ce microbe, on voit qu'il cultive mieux que sur un sérum témoin : les humeurs au lieu d'être bactéricides sont microbiophiles.

2° Pouvoir favorisant des sérums au cours des maladies. — Le sérum d'un convalescent de fièvre typhoïde a des propriétés vaccinantes contre l'infection par le bacille d'Eberth (Chantemesse et Widal) : ce sérum injecté au cobaye le préserve contre l'inoculation de ces bacilles.

Paul Courmont a montré en 1897 que le sérum des typhiques au début de la maladie peut être au contraire favorisant pour l'infection éberthienne des cobayes (Des propriétés acquises par le sérum au cours de la fièvre typhoïde, *Archives de pharmacodynamie*, vol. IV, 1897, et *Soc. de biologie*, 24 juillet 1897). Trois lots de cobayes sont inoculés avec la même dose de bacilles d'Eberth ; le 1er lot reçoit en même temps une dose de sérum vaccinant de typhique, le 2e lot la même dose de sérum de typhique au début de sa maladie, le 3e lot ne reçoit que la culture. On voit que les cobayes du lot témoin meurent en un temps donné, quatre jours par exemple ; les cobayes du premier lot (sérum vaccinant) ne meurent pas ou seulement au bout de plusieurs semaines, et ceux du 2e lot meurent au contraire plus vite que les témoins (sérum favorisant).

Par conséquent, *au début de la maladie, les humeurs loin*

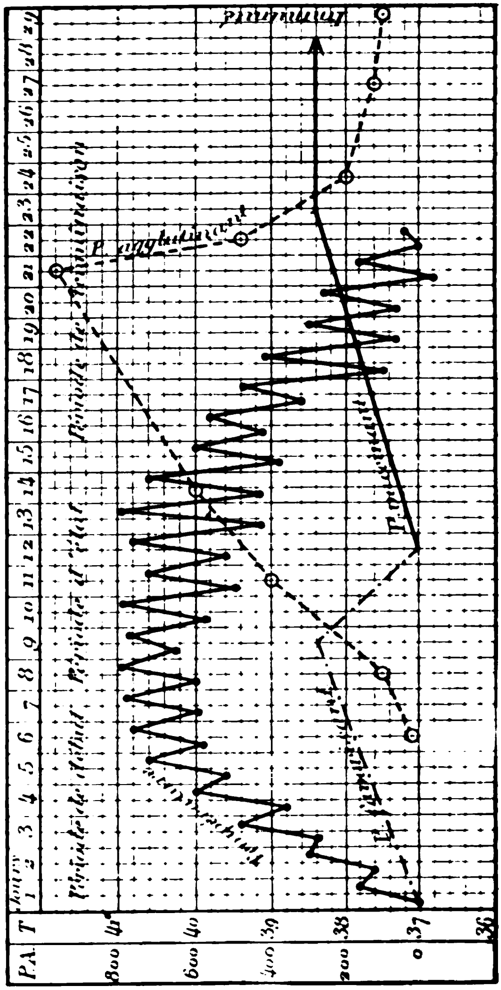


Fig. 105. — Courbes comparées, schématiques, des propriétés humorales au cours de la fièvre typhoïde. Pouvoir favorisant, agglutinant, vaccinant (Paul Courmont).

d'être vaccinantes sont favorisantes pour l'infection, et cela pr...

blement jusqu'à un certain moment de la fin de la période d'état, où cette propriété disparaît pour faire place à la propriété vaccinante.

Il y a là un fait très curieux qui explique le développement progressif de l'infection, tant que persiste la propriété favorisante.

Avec des sérums d'animaux inoculés avec le bacille d'Eberth, M. Rodet en 1903 a constaté chez l'animal ce pouvoir favorisant du sérum que nous avons découvert chez le typhique.

CHAPITRE III

[illegible]MMUNITÉ. VACCINATION. SÉROTHÉRAPIE

[illegible]rtaines espèces animales ou certaines races, ou certains sujets [illegible] naturellement réfrataires à certaines infections. D'autres [illegible] après une maladie que cet état réfractaire se constit[illegible] [illegible] maladie elle-même ; certaines maladies sont récidi[illegible] [illegible] l'érysipèle, la grippe, la tuberculose, alors que [illegible] la variole ne le sont pas. Enfin c'est parf[illegible] [illegible] artificielle, que cet état réfractaire est cr[illegible] [illegible] dit que le sujet réfractaire à telle mala[illegible] [illegible] elle, qu'il possède l'état d'*immunité*.

[illegible]ortance de cette question : connaître le m[illegible] [illegible]nité et pouvoir à volonté la déterminer.

[illegible] réuni dans ce même chapitre l'*étude th*[illegible] [illegible] et ses *applications à la vaccination et la sér*[illegible]

ARTICLE PREMIER

L'IMMUNITÉ

[illegible]anisme de l'immunité active, soit naturel[illegible] [illegible]assionné les biologistes et les médecins. Les [illegible]CHARD, CHARRIN, BÜCHNER...), phag[illegible] [illegible]lle d'EHRLICH, ont proposé des solutions [illegible]plexe. Nous les examinerons après l'étude

générale de l'immunité facilitée par les notions des deux chapitres précédents sur les réactions cellulaires et humorales.

§ 1. — Généralités sur l'immunité

Il nous faut définir l'immunité, diviser le sujet et voir quelles ont été les étapes historiques de la question.

1° Définitions. — *L'immunité est l'état, naturel ou acquis, dans lequel un organisme possède des moyens de défense suffisamment développés pour rendre inoffensif un agent infectieux ou un toxique introduit dans cet organisme.*

Il faut que l'agent morbide ait pénétré dans l'organisme pour qu'on puisse parler d'immunité, sinon il ne s'agit que de défense extérieure.

La *réceptivité* est l'état inverse, dans lequel un organisme subit facilement l'action morbide d'un virus ou d'un toxique.

L'*anaphylaxie* est l'état de prédisposition spéciale créé pour un poison par une inoculation antérieure. C'est également un état inverse de l'immunité.

On distingue l'*immunité naturelle* (celle qui existe spontanément, naturellement, et sans maladie ni vaccination artificielle) et l'*immunité acquise* (celle qui survient à la suite d'une maladie, d'une vaccination ou d'une sérothérapie préventive). Cette dernière est *spontanée* (acquise par une maladie accidentelle) ou *provoquée* (par l'intervention volontaire de l'expérimentateur). L'immunité acquise et provoquée peut elle-même être *active* ou *passive* : elle est *active* lorsqu'elle succède à une vaccination, à une inoculation de virus, qui détermine une réaction active de l'organisme (par exemple dans la vaccination jennerienne) ; elle est *passive*, lorsqu'elle est due à l'inoculation d'un sérum contenant des substances immunisantes que l'organisme reçoit passivement sans réagir (par exemple dans la sérothérapie préventive).

L'immunité spontanée est naturellement toujours active.

Il y a une grande différence au point de vue de la durée entre l'immunité passive, l'immunité active et l'immunité naturelle :

la première est très passagère (ne durant que les quelques jours où l'organisme reste imprégné de sérum), la seconde est prolongée et peut durer des années et parfois toute la vie (à la suite de la réaction active de l'organisme), et la troisième, tenant à un état constitutionnel naturel, est théoriquement indéfinie.

Enfin, dans quelqu'ordre d'immunité que ce soit, on distingue l'immunité *antimicrobienne* et *antitoxique*.

L'immunité *anti-microbienne* n'est qu'un cas particulier de la défense anti-cellulaire, s'exerçant vis-à-vis de toute cellule nocive et étrangère à l'organisme ; nous avons vu que la destruction des bactéries s'opère *in vitro* par les mêmes procédés que celle des cellules, par exemple des globules rouges d'un animal d'autre espèce (voir les chapitres précédents).

L'immunité *antitoxique*, s'exerce surtout vis-à-vis des toxines microbiennes, des toxines végétales (ricine, abrine, robine), et des venins.

2° Variations et relativité de l'immunité. — L'état d'immunité idéale serait celui où les réactions de défense seraient proportionnées aux actions morbides, de telle sorte que ces dernières soient complètement annihilées. Entre ce degré extrême de protection et la réceptivité absolue ou la prédisposition, il y a tous les degrés possibles ; l'immunité est rarement absolue. Un sujet immunisé contre une dose donnée de virus et dans des conditions normales, ne le sera plus contre une dose double (expériences de Chauveau triomphant par de fortes doses de l'immunité naturelle des moutons algériens contre le charbon), ou dans des conditions anormales. Pasteur dans une expérience célèbre, supprime l'immunité de la poule contre le charbon en la refroidissant ; tout ce qui diminue la résistance de l'organisme agit dans le même sens : le charbon peut se développer chez des animaux immunisés si on les soumet au jeûne (pigeons de Canalis et Morpurgo), à la fatigue (rats de Charrin et Roger) ; la grenouille ne prend le tétanos qu'à l'étuve à + 37° (J. Courmont et Doyon), la vipère ne prend la peste qu'à + 26° etc... Pour une même espèce et vis-à-vis d'un même virus, l'âge a une grande importance ; les chiens ne prennent le charbon que s'ils sont

jeunes. Pour un même virus et vis-à-vis de sujets de même race, même âge, même poids... les variations de la virulence ou de la dose des virus pourront vaincre une immunité relative. L'association de deux microbes peut surmonter l'immunité d'un animal vis-à-vis de chacun d'eux ; l'association du bacillus prodigiosus rend le charbon symptomatique virulent pour le lapin, qui est naturellement réfractaire à cette infection.

Il y a donc des degrés et des *états variables d'immunité* et celle-ci peut n'être que relative. Elle n'est que la résultante du *rapport entre l'action morbide* et *la réaction défensive*, et varie en sens inverse avec la grandeur de l'un ou de l'autre facteur ; comme nous l'avons dit pour la maladie, l'immunité peut être représentée par un rapport dont les termes varient et non par un chiffre absolu.

Il ne faut donc pas voir dans l'immunité un état mystérieux et univoque dont il faudrait une fois pour toute découvrir le secret. Nous devons, avec M. Bouchard, la considérer comme une résultante de tous les procédés de défense, variable et complexe comme les processus d'attaque morbide.

Nous avons vu que les réactions défensives se font par les cellules et leurs sécrétions. Puisque l'infection par exemple consiste dans une lutte entre deux cellules vivantes et leurs produits de sécrétion, entre le microbe et la cellule, entre la toxine et l'antitoxine, toutes les réactions des cellules (leucocytes et autres) des organes, les sécrétions internes, les variations des humeurs concourent à la défense et à l'immunité. Une de ces réactions peut suffire dans certains cas à assurer la protection et l'immunité; mais en général, chacune d'elles peut être insuffisante et toutes y contribuent. Il est d'un exclusivisme peu scientifique de vouloir rattacher l'immunité à un seul de ces processus, à une seule propriété humorale ou à une seule cellule, au pouvoir bactéricide du sérum ou à la fonction phagocytaire des leucocytes. C'est pourtant ce qu'ont souvent fait les diverses écoles qui ont tenté une explication de l'immunité ; un court historique va nous le montrer.

2° Historique. — Les essais de vaccination, d'immunisation

artificielle remontent à la plus haute antiquité ; la variolisation se serait pratiquée chez les Chinois dès le XIe siècle. Mais les premières tentatives scientifiques et surtout l'explication rationnelle de l'immunisation sont dues à PASTEUR ; il découvrit en 1879-1880 le principe de l'atténuation des virus (sur le choléra des poules) et la propriété vaccinante des microbes atténués.

Deux théories tentèrent à cette époque l'explication de l'immunité. PASTEUR soutint *la théorie de la soustraction* (les milieux organiques vaccinés le sont par soustraction d'un principe nécessaire à la vie des microbes, par épuisement à la suite du développement antérieur de ces mêmes microbes), et CHAUVEAU celle de l'*addition* (les milieux organiques vaccinés le deviennent par addition de principes nouveaux qui n'existent qu'après la maladie ou l'inoculation vaccinante). PASTEUR se ralliait à cette dernière dès 1885 et les découvertes successives sur l'immunisation, à l'aide des produits de sécrétion des microbes, démontrèrent la vérité de la théorie de CHAUVEAU (expériences de TOUSSAINT, FERRAN, WOOLDRIDGE, SALMON et SMITH, et surtout expériences décisives de CHARRIN en 1887 avec les cultures stérilisées du bacille pyocyanique).

Les années 1883-1884 virent les débuts de la *théorie de la phagocytose* de METCHNIKOFF. Jusqu'à lui, les observateurs ne voyaient dans la présence des microbes dans les globules blancs des tissus qu'un phénomène accessoire, plutôt nuisible car on pensait que les microbes, trouvant dans ces cellules un milieu favorable, se disséminaient avec elles dans l'organisme (HAYEM, KLEBS, RINDFLEISCH, RECKLINGHAUSEN, VALDEYER). Au contraire, METCHNIKOFF, partant de ses études de physiologie comparée, de l'observation qu'il fit chez les animaux inférieurs de l'englobement actif et de la digestion des corpuscules étrangers par les cellules du mésoderme, attribua un rôle défensif prépondérant à la *phagocytose*, c'est-à-dire à la digestion des corps étrangers et des microbes par les globules blancs (phagocytes), cellules mésodermiques des animaux supérieurs. L'opposition fut d'abord des plus vives : LISTER, BAUMGARTEN, ZIEGLER, WEIGERT et la plupart des anatomo-pathologistes, combattirent cette explication « romanesque ».

Beaucoup de bactériologistes se posèrent également en adversaires et dès 1886-88 à la suite des travaux de FODOR, de NUTTAL, de BEHRING et NISSEN, se développa la *théorie humorale de l'immunité*. Depuis cette époque, la lutte a été vive entre les deux théories phagocytaire et humorale ; de ces controverses sont nées une série de découvertes de la plus haute importance théorique et pratique, dont chacune a marqué un progrès tantôt dans le sens de METCHNIKOFF, tantôt en faveur de ses adversaires. Aujourd'hui l'éclectisme scientifique a fait place aux controverses et nous verrons les acquisitions successives de nos connaissances sur ce point.

En 1886, FODOR montrait que le sang défibriné de lapin détruisait *in vitro* le bacille charbonneux. NUTTAL, en 1888, confirmait ce fait dans le laboratoire de FLÜGGE, en étudiait le déterminisme, et montrait que la chaleur à + 55° détruit le pouvoir destructeur du sang vis-à-vis des bactéries. Le *pouvoir bactéricide* du sang était démontré et, avec FLÜGGE, beaucoup de bactériologistes lui attribuèrent le rôle principal dans la défense anti-microbienne ne laissant aux phagocytes que le rôle de « tombeaux » pour les bactéries tuées par le sérum.

BEHRING et NISSEN en 1888 attribuaient de même l'immunité du rat blanc contre le charbon au pouvoir bactéricide très intense du sang. BÜCHNER confirmait en même temps les découvertes de FODOR et NUTTAL, démontrait le rôle des sels dans le pouvoir bactéricide, et donnait le nom d'*alexine* (1891) à la substance du sang détruite à + 55° (que METCHNIKOFF appellera cytase), qui a la propriété de détruire les microbes et aussi (BÜCHNER) les globules rouges du sang d'un autre animal ; ce savant est resté un des plus fermes défenseurs de l'importance du rôle bactéricide du sang, et un des adversaires les plus résolus de la phagocytose (voir Congrès de 1900, Paris). En France, des 1892, M. BOUCHARD et ses élèves, CHARRIN, ROGER, etc... soutinrent par des expériences mémorables l'importance du rôle des sérums et la théorie humorale de l'immunité.

Au Congrès de Berlin, en 1890, BÜCHNER, KOCH déclaraient que la théorie des phagocytes devait céder la place à la théorie humorale ; M. BOUCHARD accordait un rôle aux phagocytes pour achever l'action des humeurs bactéricides.

La découverte mémorable de la sérothérapie et des antitoxines du sérum (BEHRING et KITASATO), sembla donner le coup de grâce à la théorie phagocytaire. Cependant en 1894 DENYS, BÜCHNER reconnurent aux leucocytes la propriété de sécréter précisément les substances bactéricides du sérum ; c'était un « pont » entre les théories cellulaire et humorale ; le leucocyte intervenait par les ferments diffusés dans l'organisme, mais non par la phagocytose ; nous verrons que précisément METCHNIKOFF refuse cette conciliation ; pour lui, le leucocyte vivant conserve son alexine et celle-ci n'est destinée à agir qu'à son intérieur pour la digestion des bactéries.

D'ailleurs, les discussions incessantes sur le rôle du pouvoir bactéricide dans l'immunité naturelle et artificielle, semblaient terminées en 1894 par la retentissante découverte du *phénomène de Pfeiffer* (voy. plus haut) ou *bactériolyse* rapide des microbes (choléra, fièvre typhoïde...) dans les humeurs des cobayes vaccinés (PFEIFFER), ou *in vitro* (BORDET), *sans le concours de la phagocytose* : c'était une preuve absolue du rôle prépondérant des substances bactéricides. Sans doute, METCHNIKOFF soutient que ces substances proviennent des leucocytes, que la destruction de ceux-ci dans le péritoine du cobaye (ou phagolyse) semble nécessaire à la production des substances bactériolytiques ; GENGOU montre que le plasma semble beaucoup moins bactéricide que le sérum après coagulation du sang ; ces arguments, capitaux pour METCHNIKOFF, n'ont pas empêché que toutes les recherches se sont portées plus que jamais vers l'étude des propriétés humorales, sur le mécanisme d'action des sérums immumisés et immunisants, sur la sérothérapie et sur la portée générale de ces faits « cruciaux ». BORDET, GRÜBER découvrent le phénomène de l'agglutination des microbes (1895), WIDAL le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde (1896) ; on étudie chez les malades les propriétés humorales (réaction agglutinante, réaction de fixation, séro-pronostic) ; les applications au diagnostic et au pronostic suivent celles de la sérothérapie.

Les travaux de BORDET (1898-1899) d'EHRLICH et MORGENROTH (1899) sur l'hémolyse, sur le rôle de la sensibilisatrice pour préparer les cellules aussi bien que les microbes à l'action des

substances cytolytiques ou bactériolytiques, la découverte des divers sérums cytolytiques, celle des précipitines, éclairent la portée générale de l'action d'un sérum par ses *anticorps* sur les *corps* étrangers contre lesquels il a été immunisé.

La *notion d'immunité s'élargit* au point de ne plus s'appliquer seulement à l'état réfractaire d'un organisme contre une infection, mais à la constitution d'un état de résistance spéciale contre tous les *corps toxiques* susceptibles de provoquer la formation d'*anticorps* : microbes et poisons microbiens, toxines végétales, cellules vivantes étrangères de tout ordre et leurs produits toxiques.

§ 2. — Mécanisme de l'immunité acquise active

L'immunité *acquise active* est celle qui est consécutive à la réaction de l'organisme sous l'influence d'une infection ou d'une intoxication naturelle ou provoquée ; elle peut donc être *spontanée* ou *artificielle*. Cette immunité acquise peut être *anti-microbienne* ou *anti-toxique*.

Son mécanisme a une portée très générale qui dépasse la résistance de l'organisme aux microbes ou à leurs toxines et s'applique à la réaction de celui-ci contre toutes les cellules étrangères vivantes ou substances participant dans une certaine mesure à l'organisation compliquée des êtres vivants et provenant de ceux-ci. Le corps vivant producteur du toxique peut être d'ailleurs une cellule inférieure (microbe), un végétal supérieur (toxine végétale telle que la ricine, l'abrine), ou un animal supérieur (venin des serpents). Les anticorps s'obtiennent de même avec les substances albuminoïdes ayant une composition qui les rapproche de la structure du protoplasma vivant; nous avons vu la formation des précipitines déterminée chez un animal par l'injection du sérum d'une autre espèce, par le lait, la globuline, etc.

Les toxiques d'origine minérale peuvent bien provoquer une sorte d'immunité, mais celle-ci est plutôt une accoutumance et ne s'exerce pas par le même mécanisme. En effet, dans l'accoutumance aux poisons minéraux, il n'y a pas production dans le

sérum des immunisés d'une antitoxine comme dans l'immunisation par les toxines végétales ou animales.

Au contraire, toutes les fois qu'on introduit dans un organisme des corps étrangers organisés, ou dont la structure se rapproche de celle de la substance vivante, il y a formation d'anticorps. l'immunité contre les microbes ou les toxines n'est donc qu'un cas particulier de la défense de l'organisme par les anticorps. ceci est du plus haut intérêt au point de vue de la physiologie générale.

1° Démonstration de la théorie de l'addition. — Pasteur émit la première théorie sur le mécanisme de l'immunité appelée *théorie de la soustraction*. On sait que les milieux nutritifs dans lesquels cultivent les végétaux, et notamment les végétaux inférieurs, les moisissures et les microbes, peuvent être épuisés par ce développement au point de ne pouvoir suffire à la croissance ultérieure de ces végétaux. En 1880, Pasteur s'aperçut que le bouillon de culture du choléra des poules finissait par devenir impropre au développement d'une nouvelle culture de ce microbe, tandis qu'il pouvait se prêter à celle d'un autre microbe : il pensa que cette impossibilité de développement dans ce milieu tenait à la soustraction des substances nutritives indispensables, et enfin il assimila un sujet immunisé contre une maladie à un milieu nutritif devenu impropre, par épuisement, au développement d'un agent infectieux.

On ne tarda pas à objecter que la stérilité du bouillon d'une culture réensemencée avec le même microbe peut tenir à la production de produits de sécrétion impropres à la vie de ces microbes. Grawitz fit observer que l'immunité contre la variole est aussi forte après l'évolution d'un simple bouton vaccinal, lésion toute locale, qu'après le développement généralisé d'une variole confluente, et que l'épuisement était vraisemblablement bien plus intense dans le second cas que dans le premier, sans qu'il y ait davantage d'immunité. Enfin, l'organisme se renouvelant sans cesse, on ne pouvait concevoir comment l'absence d'un principe nutritif pouvait persister indéfiniment.

La *théorie dite de l'addition*, soutenue par Chauveau, c'est-à

dire attribuant l'immunité à l'addition dans l'organisme de substances nouvelles produites au cours de l'infection, ne tarda pas à remplacer la théorie précédente. CHAUVEAU, démontra que l'immunité n'est pas absolue, et qu'un grand nombre de bacilles peut produire la maladie, dans des cas où un nombre plus restreint serait insuffisant : les moutons algériens, naturellement immunisés contre le charbon, résistent à une faible dose, mais non a une dose massive de ce virus ; il en est de même dans l'immunité créée artificiellement par des inoculations préventives. Ces faits prouvaient que l'immunité n'était pas due au manque d'une certaine catégorie de substances, car il n'était pas concevable qu'un milieu impropre à la vie de quelques bacilles ait pu devenir favorable au développement de ces bacilles lorsqu'ils étaient plus nombreux. Le microbe vaccine donc un organisme « en y laissant des substances nuisibles qui imprègnent ce milieu de culture et lui font subir certaines modifications inconnues » (CHAUVEAU).

Cette démonstration devait devenir encore plus évidente si l'on pouvait créer l'immunité en imprégnant un organisme, non plus avec des microbes, mais par les matières nuisibles sécrétées par le microbe, soit dans l'organisme, soit dans le bouillon de culture. M. CHAUVEAU tenta cette démonstration, de 1879 à 1886, par ses expériences sur les agneaux nés de mères inoculées avec le charbon pendant la gestation. Ces agneaux sont tous plus ou moins réfractaires à l'action de charbon ; comme il était admis que le placenta retenait tous les microbes et ne laissait passer que les matières solubles du sang, la vaccination des agneaux semblait bien produite par l'action des produits sécrétés par les microbes dans le sang de la mère. En effet, les recherches faites à Lyon chez 11 brebis succombant à la fin de la gestation à l'inoculation du charbon, ont montré deux fois seulement le passage des bacilles chez le fœtus ; or, comme M. CHAUVEAU a constaté sur 40 agneaux l'immunité anti-charbonneuse, plus des trois quarts, c'est-à-dire plus de 30 devaient leur résistance au passage des substances solubles et non des microbes. Mais MM. STRAUSS et CHAMBERLAND, PERRONCITO, etc. n'admirent pas la loi de BRAÜELL-DAVAINE sur l'arrêt des microbes par le pla-

centa, et leurs critiques firent douter pendant un temps de l'exactitude des conclusions de CHAUVEAU. Cependant la théorie de l'addition devait être rapidement prouvée par la possibilité de conférer l'immunité par l'injection de produits solubles bactériens. C'est encore un lyonnais, TOUSSAINT, qui tente le premier cette preuve. Il inocule à des moutons du sang charbonneux chauffé pour détruire les bacilles, obtient ainsi l'immunité et l'attribue à la partie liquide du sang et non aux microbes. Mais PASTEUR et ses élèves montrèrent que ce chauffage ne détruit pas toujours les microbes et c'est là le point critiquable des expériences de TOUSSAINT. Cependant bien qu'incomplètement prouvée l'idée était justifiée. De même FERRAN de Barcelone tenta de vacciner contre le choléra par l'inoculation de cultures du vibrion cholérique sous la peau « pour déterminer l'accoutumance de l'organisme à la substance active diffusible apportée par le microbe qui ne se produirait pas dans le tissu cellulaire. M. CHAUVEAU en 1885, soutint la possibilité de cette interprétation. Bientôt M. PASTEUR se rallia lui-même à la théorie de CHAUVEAU. D'ailleurs WOLRIDGE avait immunisé contre le charbon avec des cultures modifiées et filtrées de ce bacille, SALMON et SMITH avaient préservé des pigeons du choléra hog avec des cultures de ce microbe chauffées à 56-60°. Enfin, en 1887, CHARRIN donna la démonstration définitive de l'immunité produite par les cultures du bacille pyocyanique filtrées ou stérilisées complètement à 115. Puis ROUX et CHAMBERLAND vaccinèrent de même contre la septicémie gangréneuse par les produits solubles du vibrion septique. En 1888, M. ROUX vaccina encore de la même façon contre le charbon symptomatique, et enfin GAMALEIA prouva la justesse des anciennes idées de FERRAN, en immunisant le pigeon contre le choléra avec des cultures tuées par le chauffage.

Dès lors la théorie de l'addition était prouvée : l'immunité était bien due à la formation de substances spéciales sous l'influence non seulement des microbes, mais encore de leurs toxines.

M. BOUCHARD et son école démontrèrent le rôle des transformations intra-organiques dans la formation des substances immunisantes. Les produits solubles des microbes ne sont pas en effet en eux-mêmes et directement les causes de l'état d'immunité

parmi les toxines, si les unes déterminent l'immunité d'autres au contraire sont favorisantes (J. Courmont) ; de plus l'immunité persiste pendant des années, alors que les substances microbiennes immunisantes ont été éliminées depuis longtemps ; bien plus, l'immunisation paraît marcher en sens inverse de cette élimination. MM. Charrin et Rüffer ont montré que quinze jours après l'inoculation des produits solubles du bacille pyocyanique, les urines du lapin ont éliminé et ne contiennent plus ces produits, que l'immunité augmente pendant cette élimination, et que ces deux courbes d'éliminations et d'immunisation sont inverses. C'est la cellule de l'organisme qui acquiert la propriété de former les véritables substances immunisantes sous l'action des microbes ou des toxines; l'immunité est donc un phénomène cellulaire. On peut expliquer ainsi la persistance et la transmission héréditaire de l'immunité, alors que celles-ci se concevaient très difficilement en dehors de cette action cellulaire active.

Mais on tenta d'aller plus avant encore dans l'explication des faits avec les théories suivantes.

2° Théorie humorale. — Des découvertes retentissantes ont marqué les différentes étapes de la théorie humorale : découverte du pouvoir bactéricide (Fodor, Nuttal), de la bactériolyse (Pfeiffer), du pouvoir antitoxique des humeurs et de la sérothérapie (Behring), de l'agglutination des microbes (Gruber), etc., Elle a été, soutenue en France par Bouchard et son école, par Charrin, Roger, l'école Lyonnaise, à l'étranger par Büchner, Pfeiffer, Ehrlich, etc. Elle s'appuie sur des faits rigoureusement démontrés jusque dans leurs détails. Il faut distinguer l'action des humeurs sur les microbes et sur les toxines.

a. *Pouvoir bactéricide du sérum*. — Nous avons vu l'existence fréquente de ce pouvoir bactéricide dans le sérum des sujets ayant acquis l'immunité à la suite d'une infection. Pfeiffer a démontré avec éclat que ce pouvoir bactéricide, constaté seulement avant lui *in vitro*, s'exerce *in vivo* et en l'absence de tout élément cellulaire. Le mécanisme de cette action bactéricide ou bactériolytique est bien établie depuis les recherches

de NUTTAL et BORDET ; il est dû à l'action de deux substances l'alexine et la sensibilisatrice. L'alexine de BUCHNER (cytase de METCHNIKOFF, complément d'EHRLICH) existe dans tous les sérums et pour lui serait la même pour toutes les especes animales, ce serait la substance réellement bactéricide et destructive ou atténuante suivant les cas des microbes ; elle est détruite à 55° et s'éloigne, par un grand nombre de propriétés, des anticorps en général et notamment de la sensibilisatrice ; mais elle ne peut agir que rarement seule sur les microbes et a besoin de l'action préalable de la sensibilisatrice. Cette seconde substance découverte par BORDET et appelée différemment suivant les auteurs (addiment, fixateur, desmon,...) se fixe sur les cellules étrangères (EHRLICH), les sensibilise (BORDET), et rend possible l'action de la substances bactéricide.

Il faut rapprocher de l'action bactéricide en général l'action agglutinante qui a peut-être pour rôle, comme la sensibilisatrice, de préparer les microbes à des actions destructives. GRÜBER voulait même baser une théorie complète de l'immunité sur l'agglutination ; mais à la suite de WIDAL on a constaté que l'immunisation n'est pas parallèle au développement de la substance agglutinante, ce qui ne veut pas dire cependant que l'agglutination ne joue aucun rôle dans la défense de l'organisme et par conséquent dans l'immunisation.

b. *Pouvoir antitoxique.* — Bien établi depuis BEHRING et KITASATO le pouvoir antitoxique est tellement évident soit *in vitro*, soit *in vivo*, et a conduit à des applications tellement importantes que l'on n'a jamais songé à contester non seulement les faits, mais leur extrême valeur dans l'immunité : EHRLICH a étendu la notion des antitoxines aux toxines végétales et PHISALIX et BERTRAND, CALMETTE, au venin des serpents.

En résumé, pour les partisans de la théorie humorale, l'immunité est produite par l'ensemble des actions bactéricides et antitoxiques des humeurs de l'organisme. Il va sans dire que l'on n'a jamais contesté le rôle des cellules vivantes dans la production de ces substances humorales qui ne pouvaient être que des sécrétions cellulaires. Dès 1890, DENYS, BÜCHNER, reconnaissaient aux leucocytes la propriété de sécréter les substances bactéricides

3° Théorie phagocytaire de Metchnikoff. — La théorie de METCHNIKOFF a évolué en deux phases. Dans la première période, qui commence en 1883, l'auteur attribue tous les phénomènes de défense dans l'infection au seul leucocyte. Il nie l'importance du pouvoir bactéricide et le rôle de l'alexine : la phagocytose est tout, et rien ne se passe en dehors du leucocyte. La deuxième période commence à la découverte des antitoxines par BEHRING, et de la bactériolyse *in vivo* par PFEIFFER : il est impossible dès lors de ne pas tenir compte de faits aussi indiscutables et, avec DENYS et BUCHNER, METCHNIKOFF explique les propriétés humorales par celles des leucocytes; s'il y a des propriétés bactéricides et antitoxiques, c'est que le leucocyte les a produites, et même, ce dernier conserve dans son intérieur la substance bactéricide, destinée uniquement à un rôle intra-cellulaire dans la phagocytose ; le leucocyte est bien toujours le *primum movens* de la défense organique, mais c'est au moyen de substances que l'on ne peut constater dans les humeurs qu'après sa mort (leucolyse). A l'heure actuelle, la théorie de METCHNIKOFF peut se résumer de la façon suivante ; son grand intérêt réside dans sa portée philosophique au point de vue de la physiologie comparée et de l'assimilation des phénomènes de défense des animaux supérieurs aux phénomènes de digestion unicellulaire des êtres inférieurs. Nous distinguerons ici encore le pouvoir antimicrobien et antitoxique.

a. *Lutte antimicrobienne.* — Elle réside tout entière pour l'auteur dans la phagocytose, celle-ci consiste dans la digestion des microbes ou des cellules étrangères par les cellules mobiles de l'économie, par les leucocytes, phénomène absolument comparable à la digestion d'un corps étranger ou d'un microbe par une amibe. Chez les animaux inférieurs, unicellulaires, les phénomènes de digestion et de défense contre les corps étrangers se confondent ; l'amibe se nourrit par exemple de bacilles coli détruits à l'aide d'une amibodiastase à l'intérieur des vacuoles qui se creusent dans son protoplasma. Chez les animaux supérieurs, les phénomènes de digestion et de défense sont séparés comme siège et comme organe : la digestion est surtout extra-cellulaire et se passe dans le tube digestif par des ferments

qui agissent en dehors des cellules vivantes. Dans la digestion intestinale de l'homme, deux ferments agissent de concert : la trypsine qui dissout la fibrine, et l'entérokinase qui ne fait que préparer et renforcer l'action de la premiere diastase. Quant aux phénomènes de défense antimicrobienne, ils se passeraient dans tous les points de l'organisme à l'aide des leucocytes par une digestion comparable à la fois à celle de l'amibe (digestion intra-cellulaire) et à la digestion intestinale (action de deux ferments analogues à la trypsine et à l'entérokynase). L'alexine, appelée par METCHNIKOFF cytase, n'agit en effet dans le leucocyte que grâce à l'imprégnation préalable du microbe par la sensibilisatrice, et ce double phénomène se passerait à l'intérieur même du leucocyte. Pour METCHNIKOFF, il y aurait au moins deux sortes de cytases : la *macrocytase*, existant dans les leucocytes mononucléaires ou macrophages, et destinée à la destruction des corps étrangers volumineux ou résistants ; et la *microcytase*, existant dans les polynucléaires ou microphages qui sont chargés de la destruction des microbes. Les cytases et les sensibilisatrices seraient toutes deux d'origine leucocytaire et presque tout le monde admet ce point. Mais, pour l'auteur, *seule la sensibilisatrice pourrait diffuser dans l'organisme*, tandis que la cytase ne quitterait jamais le corps du leucocyte pendant sa vie. De telle sorte que *les phénomènes bactéricides ne pourraient jamais se passer in vivo en dehors des leucocytes, à moins qu'il n'y ait eu destruction de ceux-ci* (*phagolyse*). Ainsi, le pouvoir bactéricide ne serait dans le sérum que le résultat d'un phénomène cadavérique de la mort du sang, comme dans la coagulation. GENGOU a observé l'absence du pouvoir bactéricide et de la cytase dans du plasma sanguin, en recueillant le sang dans des tubes paraffinés de façon à empêcher la phagolyse. Pour expliquer la destruction in vitro des bacilles, dans le phénomene de PFEIFFER, METCHNIKOFF invoque encore les leucocytes, car cette réaction ne se produirait pas dans l'humeur aqueuse dépourvue presque complètement de leucocytes, ou bien dans le tissu cellulaire sous-cutané où il y en a très peu ; enfin on ne l'aurait jamais constatée dans le sang circulant, et, le phénomène de PFEIFFER ne se produit pas dans le péritoine du cobaye traité par des injections préalables de

bouillon, qui renforcent la résistance des leucocytes, et les empêchent d'être phagolysés. En tous cas, l'explication ne détruit pas les faits qu'elle explique, c'est-à-dire l'existence indiscutable de la destruction des bacilles par les humeurs *in vivo*. Au fond, il importe peu que la phagolyse soit nécessaire ou non pour la bactériolyse par les humeurs; cependant cette notion pourrait être appliquée. si elle est exacte, à la leucothérapie en conduisant à provoquer la phagolyse dans un but thérapeutique.

b. *Lutte antitoxique.* — METCHNIKOFF a reconnu et admis l'existence et le rôle des antitoxines; mais pour lui elles proviennent des sécrétions leucocytaires (et non des autres cellules comme pour EHRLICH) sans que, dit-il, il soit possible « d'appuyer cette supposition sur des faits rigoureux et faciles à interpréter, comme ceux que la science possède en faveur de l'origine phagocytaire des fixateurs ». De plus, les antitoxines n'agiraient, pour EHRLICH, que dissoutes dans les humeurs, tandis que, pour METCHNIKOFF, elles peuvent agir à l'intérieur des cellules.

Les cellules elle-mêmes pourraient acquérir l'immunité contre les toxines. Par exemple les globules rouges des mammifères peuvent être vaccinés contre le sérum hémolytique d'anguille ; lorsqu'on vaccine un lapin contre ce sérum d'anguille les globules rouges, même débarrassés de leur sérum, résistent à l'hémolyse.

4° Théories d'Ehrlich. — Fort ingénieuses et fertiles en déductions, les hypothèses du savant allemand viennent toutes à l'appui de la théorie humorale, et sont, sur bien des points, opposées aux doctrines de METCHNIKOFF.

A. IMMUNITÉ ANTITOXIQUE. — La doctrine d'EHRLICH peut se résumer en quelques propositions.

a. *Constitution des cellules et des toxines.* — Pour EHRLICH la *molécule toxine* est constituée par deux parties distinctes, le *groupement toxophore* auquel elle doit ses propriétés toxiques pour les cellules, et le *groupement haptophore* ; c'est par ce dernier que la molécule toxine peut se fixer sur les cellules, et que le groupement toxophore peut agir sur elles. D'autre part, les cellules vivantes des tissus, ou mieux, les molécules

protoplasmiques des cellules seraient formées aussi de deux sortes de groupements, comme certains corps chimiques de la série aromatique : le *groupement central* (C), partie essentielle, nécessaire à la vie et caractéristique du fonctionnement spécifique de la cellule, et des sortes de bras récepteurs (R), ou *chaines latérales* d'Ehrlich (d'un nom emprunté à la chimie) capables de recevoir de fixer, les substances nutritives ou toxiques. C'est par l'intermédiaire de ces *récepteurs*, se combinant aux *groupements haptophores* des toxines, que celles-ci se fixent sur les cellules et peuvent dès lors agir sur elles par leur groupe toxophore. Cette fixation des haptophores sur les récepteurs ne se fait que lorsqu'il y a affinité entre eux; d'où l'action spécifique de telle toxine pour tel tissu, telle cellule. Si bien que l'absence de récepteurs appropriés rend une cellule incapable de subir l'action de telle ou telle toxine ; il faut que le groupe haptophore de la toxine s'adapte exactement au récepteur de la cellule *comme une clef à sa serrure*, sans quoi toxine et cellule restent sans action l'une sur l'autre ; d'où l'action spécifique de telle toxine pour tel tissu et non pour d'autres.

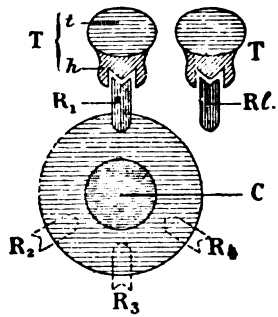


Fig. 106.

Schéma de l'action de la toxine sur la cellule, et de la production de l'antitoxine (mise en liberté des récepteurs ou chaînes latérales), d'après la théorie d'Ehrlich.

C, cellule. — R, récepteurs ou chaînes latérales. — T, toxine avec ses groupes toxophore (*t*) et haptophore (*h*). — R*l*, récepteur libre ou antitoxine neutralisant une molécule de toxine.

b. *Combinaison et régénération des chaînes latérales.* — C'est donc par les chaînes latérales que les cellules fixent les molécules alimentaires (nutrition normale) ou toxiques (intoxications). Essentielles au fonctionnement des cellules, ces chaînes latérales doivent se multiplier en cas de besoin. Or voici ce qui se passe en cas d'intoxication microbienne. Si la toxine est inoculée à forte dose, elle se fixe en masse sur les cellules à récepteurs appropriés et, par son groupement toxophore,

détermine leur mort ; c'est l'intoxication. Mais si la dose de toxine est très faible (comme dans les expériences d'immunisation), elle ne peut détruire les cellules, et le seul résultat est la combinaison d'un certain nombre de récepteurs et d'haptophores ; la cellule perd donc une certaine quantité de récepteurs, mais d'après la loi de régénération et de surproduction des organes nécessaires (WEIGERT), ces récepteurs se multiplient, et cela d'autant plus que de nouvelles doses de toxines seront inoculées. Cette surproduction aboutit à la chute et à la présence dans le sang de *récepteurs libres*, lesquels constituent précisément les antitoxines, qui, pouvant dès lors fixer les haptophores des toxines avant qu'ils n'arrivent aux cellules, les immobilisent ainsi que les groupes toxophores qui leur sont liés, et empêchent l'action de ces derniers sur les cellules. C'est donc la cellule qui produit elle-même et libère, sous l'influence d'une première atteinte, les chaînes latérales ou récepteurs qui, une fois libres, pourront la protéger.

En un mot, les antitoxines, et les anticorps en général ne seraient autres que les chaînes latérales ou récepteurs libérés et circulant dans le sang.

c. *Rôle du seul groupe haptophore dans l'immunité.* — On voit que le groupe haptophore doit suffire à lui seul, en se combinant aux récepteurs, à en priver la cellule, et à l'inciter à cette surproduction salutaire ; le groupe toxophore est inutile pour cela et n'a d'autre action que de léser ensuite la cellule. Le groupe haptophore est donc seul utile pour créer l'immunité. Si l'on imagine une toxine modifiée de telle sorte que son groupe toxophore soit seul détruit ou atténué, le groupe haptophore n'aura plus l'effet nuisible de fixer le toxophore (absent ou inoffensif) sur la cellule, mais seulement l'effet utile de détacher des récepteurs, d'amener leur surproduction et par là l'immunité antitoxique.

Il ne serait donc pas nécessaire qu'un corps soit toxique pour amener la production d'antitoxine; cette conclusion paradoxale qui découle directement de la théorie d'Ehrlich est précisément appuyée par les faits. BEHRING, BRIEGER et FRANKEL, BOUCHARD et CHARRIN, ROUX... avaient vu précisément que les toxines

atténuées par la chaleur ou les agents chimiques ne sont presque plus toxiques, et sont cependant spécialement favorables à la production d'antitoxine. EHRLICH a observé que la toxine tétanique traitée par CS^2, perd presque totalement son pouvoir tétanigène, tout en gardant son pouvoir immunogène : toxicité et pouvoir immunisant sont donc deux propriétés différentes, liées l'une à l'autre, mais pouvant être dissociées (groupe toxophore et groupe haptophore). Ce qui semble encore le prouver, c'est la découverte par EHRLICH dans les bouillons de culture du bacille de la diphtérie, à côté des toxines proprement dites, des *toxoïdes* qui en dérivent, corps à peu près dépourvus de toxicité mais neutralisant les antitoxines, capables de créer l'immunité et constitués en quelque sorte uniquement par des groupes haptophores.

Réciproquement, des corps toxiques non pourvus d'haptophores ne doivent pas pouvoir produire d'antitoxines : c'est, pour EHRLICH, la raison pour laquelle les poisons ordinaires et les alcaloïdes ne déterminent pas d'immunité par production d'antitoxine.

d. *Combinaison chimique des toxines et antitoxines.* — Pour EHRLICH la neutralisation des toxines par les antitoxines se fait non par destruction de ces premières, mais par combinaison chimique des deux corps en proportions définies. Ce qui dominerait les rapports des toxines et antitoxines, ce ne serait pas les activités cellulaires, mais bien les affinités chimiques, aussi bien dans l'organisme que dans un tube à essai.

e. *Origine cellulaire des antitoxines.* — BUCHNER soutenait que les antitoxines étaient des produits de transformation des toxines. BOUCHARD et CHARRIN, puis EHRLICH, ont montré que la persistance de l'immunité active pendant des années est incompatible avec la vitesse d'élimination des toxines et des anticorps ; il faut que l'organisme lui-même intervienne comme source active, intarissable d'antitoxines. ROUX et VAILLARD ont vu, en saignant à plusieurs reprises des chevaux immunisés jusqu'à ce que tout leur sang ait été enlevé et régénéré par du sang de nouvelle formation, que de fortes quantités d'antitoxines se reproduisent, sans proportion avec la quantité de toxine parfois injectée.

Donc les *anticorps sont des produits directs de sécrétion cellulaire*, préformés dans l'organisme, augmentant et se libérant dans l'immunisation, et ne sont pas des produits de transformation des toxines.

f. *Cellules produisant les antitoxines.* — Pour METCHNIKOFF ce sont les globules blancs ; pour EHRLICH les *différentes cellules de l'organisme sécrètent chacune l'antitoxine appropriée à la toxine à laquelle elle est sensible.* Ceci découle nécessairement des prémisses de la théorie d'EHRLICH. La surproduction des récepteurs d'un ordre de cellules ne surviendra que sous l'influence des groupes haptophores qui précisément s'adaptent à ces récepteurs. Les faits semblent appuyer cette déduction et par conséquent toute la théorie. La toxine tétanique, par exemple, étant toxique pour le cerveau du cobaye, c'est cet organe qui devrait produire les antitoxines ou récepteurs spécifiques. Dans une expérience célèbre, WASSERMANN et TAKAKI neutralisent précisément la toxine tétanique *in vitro* en la mélangeant à du cerveau de cobaye ; le mélange avec d'autres organes n'a pas les mêmes effets. Le cerveau d'un animal sensible au tétanos est donc précisément antitoxique vis-à-vis de la toxine tétanique.

Les expériences suivantes, qu'on a objectées aux conclusions précédentes, les renforcent au contraire. ROUX et BORREL ont montré qu'on peut tétaniser le lapin en lui injectant de la toxine dans le cerveau, ce qui semble contraire à l'action antitoxique de ce dernier. Mais, c'est précisément parce que les récepteurs des cellules nerveuses fixent la toxine tétanique, qu'ils la neutralisent *in vitro* (expérience de WASSERMANN), tandis que dans le cerveau vivant ils la retiennent sur les cellules nerveuses, et entraînent le tétanos ; ils agisssent comme un paratonnerre qui détourne dans le premier cas la foudre, et au contraire l'attire dans le second cas. La cellule nerveuse est précisément *philotoxique* pour la toxine tétanique, et par conséquent *antitoxique* si on la mélange à la toxine avant l'inoculation. De même, METCHNIKOFF et MARIE ont montré que la tortue et la poule, peu sensibles au tétanos, ont un système nerveux peu neutralisant pour ce poison ; c'est précisément parce que ces cellules

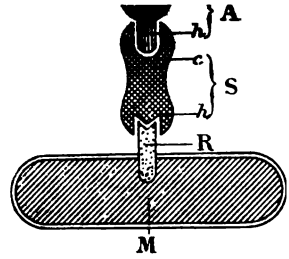


Fig. 107.

Schéma de l'action sur un microbe d'un sérum bactéricide (alexine et sensibilisatrice), d'après la théorie d'Ehrlich.

M, microbe. — R, récepteur de celui-ci. — A, alexine, avec son groupement zymotoxe (*z*) et haptophore (*h*). — S, sensibilisatrice avec son groupe complémentophile (*c*) et son groupe haptophore (*h*).

tophile *c*), et l'autre au réc
haptophore *h*). Pour ces ra
satrice : ambocepteur (qui
(corps intermédiaire) (fig.

binaison de la sensibilisatrice avec le corps microbien est d'une nature spéciale ; BORDET soutient au contraire qu'il ne s'agit que d'un phénomène physique, qui a pour résultat de sensibiliser le corps cellulaire ou microbien (sensibilisatrice), par un mécanisme analogue au mordançage des étoffes permettant la teinture.

Le grand mérite des théories d'EHRLICH est d'avoir tenté de rapprocher les réactions de l'immunité de celles plus faciles à bien déterminer de certains corps chimiques définis. Comme toutes les hypothèses, celles d'EHRLICH sont passibles d'objections, mais elles sont fort ingénieuses, permettent de grouper ces faits et surtout répondent à la plupart des expériences et des faits acquis.

5° État actuel de la question de l'immunité active. — A l'heure actuelle, suivant l'éclectisme de BOUCHARD et son école, de CHARRIN, d'ARLOING, etc..., on peut faire la part de vérité de chaque théorie et distinguer ce qui est admis à peu près pour tous, de ce qui est encore très controversé.

A. FAITS ACQUIS. — La *théorie de l'addition* est incontestée ; l'immunité acquise est due à des substances nouvelles développées dans l'organisme (CHAUVEAU) ; les propriétés humorales en sont la preuve absolue; METCHNIKOFF les rattache seulement au leucocyte et insiste sur l'éducation phagocytaire.

Les principaux faits établis par les partisans de la *théorie humorale* sont solidement établis : pouvoir bactéricide, rôle de l'alexine et des sensibilisatrices, pouvoir antitoxique, notion générale de la formation des anticorps.

Les résultats de la sérothérapie préventive et curative, basés sur les statistiques hospitalières, et sur des expériences de laboratoire d'une merveilleuse précision, ont montré les applications fécondes de la théorie.

Le *rôle des leucocytes* n'est pas contestable, ou du moins on ne peut nier les faits tendant à faire admettre ce rôle : diapédèse, phagocytose, leucocytose, production de ferments d'origine leucocytaire analogues à ceux de la coagulation.

Le *rôle défensif de certains organes* est également, appuyé sur un certain nombre de faits précis.

B. Discussion. — Ce qui est encore discuté, c'est l'importance réciproque des différents éléments de la défense organique.

a. *Quelle importance faut-il accorder à la phagocytose et aux propriétés humorales ?* — Pour Metchnikoff, la phagocytose explique toute l'immunité ; pour certains (R. Tripier) elle n'est qu'un phénomène leucocytaire passif, n'a aucune importance, et ne joue aucun rôle ; pour d'autres l'englobement des détritus et corps microbiens n'a qu'un rôle de balayage, la phagocytose n'est qu'un phénomène ultime et secondaire (Buchner). La vérité paraît être entre ces extrêmes : les microbes et cellules étrangères doivent subir d'abord l'action destructive (bactériolyse) ou du moins atténuante (action bactéricide partielle, agglutination des anticorps ; la phagocytose agit ensuite plus facilement sur des cellules pour ainsi dire préparées ; dans certains cas l'action humorale peut suffire, dans d'autres la phagocytose peut agir seule ; le plus souvent ces deux processus doivent agir de concert, avec des variations suivant les organes, les sujets, les microbes, etc...

b. *Origine des cytases et anticorps.* — Deux théories s'opposent sur ce point. Pour Metchnikoff tout vient du leucocyte : alexine (ou cytase) et anticorps (sensibilisatrices, antitoxines...)

Pour Ehrlich, toutes les cellules de l'organisme concourent à la production des cytases et des anticorps. Chaque organe sécrète en quelque sorte les substances défensives nécessaires. Ce point de vue est certainement plus scientifique et plus en accord avec les faits, bien qu'un rôle capital demeure aux leucocytes dans la production des ferments défensifs.

c. *Mise en liberté des alexines et anticorps.* — Pour Metchnikoff ces substances demeurent dans le leucocyte (sauf cependant la sensibilisatrice), n'agissent normalement qu'à son intérieur et n'en sortent qu'après sa mort. Pour Bouchard, Buchner, Ehrlich les propriétés humorales sont dues à la mise en liberté constante de l'alexine et des anticorps par une sorte de sécrétion normale des leucocytes et des autres cellules.

6° Théorie éclectique de l'immunité. — En somme il faut être éclectique, ne nier aucun fait, accorder à chacun son importance, à chaque organe, chaque cellule, chaque substance, le rôle que des faits précis démontrent.

L'immunité n'est pas un processus mystérieux et univoque, c'est une *résultante complexe* de toutes les propriétés défensives internes dues aux *réactions organiques normales*, et seulement exagérées ou diversement dirigées à l'occasion des infections. Les facteurs organiques, cellulaires, et humoraux qui en dépendent, agissent dans un harmonieux accord.

§ 3. — Hérédité de l'immunité

Lorsqu'un nouveau-né présente de l'immunité contre une maladie de ses parents il faut envisager deux cas : ou bien les parents sont encore en état de maladie au moment de la conception, ou de la gestation pour la mère, ou bien ils sont guéris depuis longtemps et ne présentent que l'état d'immunité.

1° Maladies des parents. — Si la mère est malade pendant la gestation, l'immunité du fœtus peut tenir aux même causes que chez celle-ci.

On sait que les microbes peuvent passer à travers le filtre placentaire et que la loi contraire de Brauell-Davaine a été infirmée par les expériences de Strauss, Chamberland, etc. MM. Arloing, Cornevin et Thomas ont vu des lésions de charbon symptomatique chez des agneaux dont les mères étaient infectées. L'observation de syphilis congénitale d'origine maternelle est courante. De même on peut voir des nouveau-nés présenter des lésions de variole, fièvre typhoïde, d'origine maternelle.

D'autres fois, les microbes ne passent pas, mais ce sont des produits solubles, microbiens qui infectent en même temps le fœtus et la mère, et l'immunité se développe chez les deux par le même mécanisme.

Quant à l'action des maladies du père la question est contestée (Voir dans la première partie la question de l'hérédité des maladies infectieuses, pages 50 et 63).

2° État d'immunité des parents. — La transmission hér[illegible]taire, de l'immunité du père est très contestée. Pour Ehr[illegible] Wernikè, Vaillard et Remlinger, (expériences portant sur diphtérie, le choléra, le charbon, l'infection typhique, l[illegible] toxication par les toxines végétales), les mâles, même très [illegible]nés, ne sont jamais capables de transmettre leur immuni[illegible] leurs descendants. Cependant on ne voit pas pourquoi les an[illegible] chromatiques de la cellule paternelle ne pourraient pas transmettre l'état d'immunité auquel participent toutes les cell[illegible] d'un animal, au même titre que les anses chromatiques [illegible] ovules. De fait, M. Tizzoni, Mlle Cattani et M. Centani [illegible] observé que le lapin mâle, vacciné contre la rage, est cap[illegible] de transmettre son immunité. MM. Charrin et Gley soutienn[illegible] la même opinion, basée sur des expériences avec des su[illegible] mâles vaccinés contre la maladie pyocyanique expérimental[illegible]

Quant au rôle de la mère, il est inconstestable, et l'immun[illegible] se transmet certainement d'elle à ses enfants, au moins pour [illegible] certain temps ; les discussions portent sur le mécanisme et [illegible] nature de cette immunité transmise : est-elle d'origine ovul[illegible] ou par le placenta ? est-elle active ou passive ?

Pour Duclaux, Arloing, elle peut être d'origine ovulaire ; l[illegible] cellule de l'œuf, impressionnée comme toutes les cellules de [illegible] mère par les substances qui confèrent l'immunité, doit pouv[illegible] transmettre cette propriété. De même qu'on voit les cellu[illegible] microbiennes acquérir des propriétés durables, de génération [illegible] génération (atténuation, exaltation de virulence, etc.), de mêm[illegible] des cellules germinatives doivent pouvoir transmettre leur[illegible] caractères de génération en génération. On pourrait peut-êtr[illegible] objecter que les modifications durables imprimées à des micr[illegible] ne s'établissent qu'au bout d'un nombre de générations toujour[illegible] extrêmement grand, vu la rapidité de développement de ces in[illegible]niment petits. Des expériences de Dzierzgowsky tendent à étab[illegible] la transmission de l'immunité grâce à l'imprégnation ovulaire [illegible] les antitoxines, et non par le passage de celles-ci à travers le pl[illegible]centa : cet auteur a observé chez des poules immunisées que l'an[illegible]titoxine antidiphtérique peut se transmettre à leur œuf, spécial[illegible]ment au jaune, et on retrouve ensuite cette antitoxine dans le

sang des poussins ; d'autre part, ayant injecté à des chèvres et des chiennes pleines du sérum antidiphtérique, il ne trouvait aucun pouvoir antitoxique du sang du fœtus. Cependant, ce passage par le placenta est certain comme nous allons le voir, et des faits négatifs ne prouvent pas grand'chose.

Pour la plupart des auteurs, Ehrlich, Wernike, Metchnikoff, il s'agit dans l'immunité héréditaire maternelle d'une immunité passive, due au passage des substances bactéricides, antitoxiques, etc., par le placenta et donnant au fœtus et au nouveau-né une immunité passagère analogue à celle produite par une injection de sérum antidiphtérique. En effet, cette immunité dure peu de temps et ne se prolonge pas au bout de quelques mois : Ehrlich a constaté sa disparition dès la seconde génération de cobayes, M. Wernike au bout de trois mois chez les cobayes nés de mères vaccinées, M. Vaillard au bout de cinq mois pour le tétanos. Cependant, ce dernier auteur a observé chez le cobaye la transmission de l'immunité contre le tétanos, à la deuxième génération ; aussi pense-t-il que l'immunité héréditaire persistant plus longtemps que celle qui est due à l'injection des sérums antitoxiques tient le milieu entre l'immunité passive et l'immunité active. Les expériences les plus décisives sont celles d'Ehrlich sur les descendants d'animaux immunisés contre les toxines végétales, et celles d'Ehrlich et Hubner avec la toxine tétanique. M. Chauveau avait observé l'immunité des nouveau-nés de brebis vaccinées contre le charbon. La résistance des nouveau-nés humains à la vaccine est attribuée le plus souvent à l'état d'immunité de la mère.

La *transmission de l'immunité naturelle* est un fait généralement admis, comme pour les autres caractères constants d'une race ou d'une espèce. On sait que le sérum des adultes possède un pouvoir antidiphtérique même s'ils n'ont pas eu la maladie (Wasserman). M. Abel avec le sérum placentaire de quatre adultes, et MM. Fisch et Wunscheim avec le sang d'enfants nouveau-nés, ont constaté que ces humeurs inoculées aux cobayes peuvent prévenir l'infection par des doses plusieurs fois mortelles de toxine diphtérique.

Quelles sont les substances qui, en cas d'immunité acquise de

la mère, passent par le placenta ? Les auteurs précédents pensent que ce sont surtout les antitoxines qui filtrent avec le sang.

Pour METCHNIKOFF cela paraît certain pour la diphtérie et le tétanos, tandis que dans l'immunité transmise contre l'infection par les vibrions de Koch et de Gamelaïa, bien étudiée par M. VAILLARD, il s'agirait du passage des substances sensibilisatrices.

L'alexine peut vraisemblablement passer par le placenta : en tous cas elle doit se former chez l'embryon et le fœtus et en même temps que se développent les globules blancs du sang. Quant aux anticorps d'origine maternelle leur passage serait prouvé par les expériences déjà citées.

Il est fort probable que ce passage est inconstant et dépend de la race, de l'animal, de l'état et des altérations du placenta, et En effet, en ce qui concerne le pouvoir agglutinant, qui jouit des propriétés générales des autres anticorps, on a constaté parfois son passage par le placenta, mais ces faits sont l'exception.

3° Immunité conférée par l'allaitement. — Bien que différente de l'immunité héréditaire, et bien que dans ce cas le passage des substances immunisantes se fasse par le tube digestif, la question est assez voisine de la précédente pour pouvoir l'éclairer. Les belles expériences d'EHRLICH ont montré la possibilité de cette immunisation par l'allaitement. Ce savant prend des souris prêtes à mettre bas, les unes neuves, les autres vaccinées contre les toxines végétales ou tétanique ; il change ensuite la progéniture de telle sorte que les mères vaccinées nourrissent les petits issus de souris neuves et réciproquement. Les souris vaccinées transmirent leur immunité non seulement à leurs petits, mais aussi à ceux qu'elles avaient nourri et qui provenaient de mères saines. Mais ceci ne se passe que chez les souris toutes jeunes. EHRLICH n'a pu réaliser l'expérience avec des souris adultes nourries avec du lait antitoxique ; d'autre part M. VAILLARD n'a pu réaliser l'expérience première d'Ehrlich avec d'autres espèces animales (cobayes et lapins) même en s'adressant aux nouveau-nés.

Il semblerait donc que seules les souris nouveau-nées puissent

absorber les antitoxines par le tube digestif. Mais les expériences sur la transmission du pouvoir agglutinant par la même voie vont nous montrer la difficulté de conclusions certaines sur des expériences de ce genre. MM. Widal et Sicard, puis M. Remlinger n'ont pu donner le pouvoir agglutinant à des lapins et des chats nouveau-nés nourris avec du lait agglutinant, tandis que de jeunes souris acquièrent cette propriété, comme dans l'expérience d'Ehrlich pour les antitoxines. Aussi avait-on pensé que seules les petites souris présentaient une exception à la règle de l'absence de passage des anticorps par le tube digestif. MM Widal et Sicard, n'ayant pu donner le pouvoir agglutinant à une personne nourrie pendant trois semaines avec du lait de chèvre très agglutinant pour le bacille typhique, MM. Achard et Bensaude n'ayant pas trouvé le pouvoir agglutinant dans le sang d'un enfant nourri par une nourrice atteinte de fièvre typhoïde et dont le sérum était nettement agglutinant, on en concluait que l'homme, comme le cobaye, le lapin et le chat, ne peut acquérir l'immunité par l'allaitement (Metchnikoff). Mais d'autres observations ont montré très nettement que le pouvoir agglutinant peut passer à travers le tube digestif dans l'allaitement.

Nous avons observé avec Cade un fait où la mensuration du pouvoir agglutinant dans le sérum d'une nourrice et celui de son nourrisson, et dans le lait, ont montré une échelle progressivement décroissante du pouvoir agglutinant, qui était de 300 pour le sérum de la nourrice, 30 pour le lait, et 10 pour le sérum de l'enfant. Il y a donc là une question de quantité à observer ; il ne passe par le tube digestif des nourrissons qu'une faible quantité d'agglutinine, de même qu'il n'en passe qu'une faible quantité déjà à travers la glande mammaire de la nourrice : si les agglutinines sont très abondantes dans le sérum de la femme, elles pourront l'être également dans le lait pour traverser l'épithélium des voies digestives du nourrisson, et passer dans son sang.

Les mêmes précautions d'observation doivent certainement être prises pour l'étude du passage des antitoxines ; nos moyens d'investigation, moins commodes que pour le pouvoir aggluti-

nant, laissent certainement échapper un pouvoir bactéricide ou antitoxique lorsqu'il est trop faible. L'épithélium digestif transforme certainement les antitoxines, les agglutinines et n'en laisse passer qu'une partie, d'où le peu d'efficacité de la voie digestive pour l'administration des sérums. Peut-être la muqueuse digestive des nouveau-nés est-elle d'ailleurs plus perméable que celle de l'adulte, et plus perméable encore chez certaines espèces animales, comme cela est net pour la souris.

ARTICLE II

APPLICATIONS DE L'IMMUNITÉ, VACCINATION SÉROTHÉRAPIE

La vaccination a précédé de près d'un siècle en Europe la connaissance précise des théories sur l'immunité ; mais la sérothérapie est née toute entière des découvertes sur le rôle des propriétés humorales antitoxiques. Qu'ils aient précédé et provoqué les notions théoriques ou qu'ils en soient secondairement dérivés, ces deux modes thérapeutiques, qui ne font qu'utiliser les processus mêmes de l'immunité, doivent être étudiées ici.

§ 1. — Vaccination

La vaccination n'est autre chose que la provocation de l'immunité active conférée par une maladie ou l'introduction d'un virus, ou de l'immunité passive conférée par les sérums thérapeutiques. Immunité et vaccination se confondent donc jusqu'à un certain point, mais la vaccination a une signification moins étendue, puisqu'elle est toujours acquise, et le mot s'emploie surtout dans son sens thérapeutique. La vaccination est donc active ou passive, suivant qu'elle est conférée par des virus et avec réaction de l'organisme, ou bien par des sérums.

1° Modes de vaccination. — Le plus anciennement connu est celui de la variolisation (dès le XIe siècle chez les Chinois et

la vaccine jénérienne ; les procédés se sont multipliés depuis les découvertes pasteuriennes.

a. *Vaccination active.* — Elle se fait, soit spontanément par les maladies, soit artificiellement avec les virus.

α) On peut employer le virus lui-même contre lequel on veut vacciner ; dans certains cas la nature de ce virus est inconnue, rage, clavelée, etc. ; dans d'autres le microbe est connu, peste, fièvre typhoïde, etc. Dans les deux cas, on peut employer le virus à l'état de virulence, ou le virus atténué.

Le virus ou microbe à l'état de virulence est inoculé avec des artifices spéciaux pour produire une maladie bénigne. On peut n'inoculer qu'un petit nombre de microbes virulents. L'influence de la dose de virus a été mise en lumière par CHAUVEAU qui a vacciné des moutons contre le charbon avec des cultures diluées, de même que, réciproquement, il forçait l'immunité naturelle des moutons algériens, en employant au contraire des doses massives. ARLOING, CORNEVIN et THOMAS ont fait de même pour le charbon symptomatique, PEUCH, SOULIÉ, pour le virus de la clavelée, CHARRIN pour le pyocyanique, de nombreux auteurs pour le streptocoque, la peste (immunisation des chevaux destinés à la sérothérapie).

On peut inoculer une dose virulente, mais en choisissant une porte d'entrée qui ne soit pas dangereuse. WILLEMS avait démontré il y a plus de cinquante ans le procédé de vaccination du bœuf contre la péripneumonie par l'inoculation du virus à l'extrémité de la queue. CHAUVEAU a obtenu les mêmes résultats dans cette maladie en injectant la sérosité virulente dans le sang, et ses élèves ont confirmé que l'inoculation de certains virus dans le sang peut conférer une immunité réelle : ARLOING, CORNEVIN et THOMAS (charbon symptomatique du bœuf), CHAUVEAU et ARLOING (pour le vibrion septique chez l'âne et le chien), GALTIER (pour la rage chez la chèvre et le mouton) ; STRAUSS la constaté pour la morve chez le chien.

Le plus souvent on fait des inoculations de *virus atténué*. La méthode pasteurienne contre la rage en est le plus bel exemple, mais dans ce cas la méthode est empirique, car on ne connaît pas le microbe causal. C'est PASTEUR encore qui découvrit

l'importance pour la vaccination de l'atténuation expérimentale des microbes connus. PASTEUR, CHAUVEAU, etc., ont fixé les règles pour obtenir des races de microbes atténuées pouvant servir de vaccin.

L'atténuation des microbes pour les vaccins peut s'obtenir par la chaleur (PASTEUR), par la culture à une température dysgénésique (fabrication des vaccins charbonneux par culture à 42°5, PASTEUR, ROUX et CHAMBERLAND), par le chauffage (idée première de TOUSSAINT, application de CHAUVEAU aux bacilles du charbon, d'ARLOING, CORNEVIN et THOMAS au charbon symptomatique, par la dessiccation (principe de la préparation des moelles de lapin enragé qui servent à la vaccination antirabique), par l'oxygène comprimé (CHAUVEAU, bacilles du charbon), par les rayons solaires (ARLOING, bacilles du charbon); par les antiseptiques (TOUSSAINT, ROUX et CHAMBERLAN, pour le charbon), par le passage dans le corps d'un animal très résistant (PASTEUR, pneumocoque et rouget du porc), etc.

β) On peut employer non plus le microbe et les cultures totales atténuées ou non, mais aussi les toxines d'un microbe. C'est ainsi qu'on vaccine les chevaux destinés à la préparation des sérums antidiphtérique et antitétanique. Mais une telle méthode n'est pas applicable à l'homme à cause de ses dangers, de ses difficultés, de la longue durée de l'expérience, mise en regard de la durée relativement courte d'une immunisation qui ne peut être maintenue que par des injections souvent répétées.

γ) On peut employer un virus autre que celui contre lequel on veut vacciner. PASTEUR a vu le microbe atténué du choléra des poules vacciner celles-ci contre le charbon; BOUCHARD, CHARRIN, J. COURMONT, ont observé que l'infection pyocyanique crée une certaine immunité du lapin vis-à-vis du bacille du charbon. Mais ceci ne dépasse pas la portée d'une expérience de laboratoire et n'a pas été appliqué en pratique. La vaccination contre la variole par la vaccine est le seul exemple pratique de l'immunisation contre une maladie par une autre maladie provoquée quelle que soit d'ailleurs la nature du virus vaccinal.

b. *Vaccination passive.* — C'est celle qui est obtenue par l'inoculation du sérum d'un animal immunisé. C'est le principe

la sérothérapie préventive. Il a été appliqué à la vaccination contre le tétanos, la diphtérie, la peste. (Voir plus loin.)

2° Principaux vaccins. — Les différents procédés précédents sont souvent appliqués simultanément pour une même maladie; il est intéressant de voir celles où ces méthodes ont abouti à des résultats pratiques.

a. *Variole.* — En Chine, depuis longtemps, et en Europe au XVIIIe siècle, la variolisation était le seul mode de prévenir l'infection variolique. L'immortelle découverte de JENNER, cent ans avant les découvertes microbiennes a donné l'exemple le plus éclatant de la possibilité de vacciner contre la variole par un virus probablement d'un autre espèce, et en somme de préserver d'une maladie grave par une véritable maladie, mais bénigne. La vaccine est en outre un bel exemple d'immunisation générale par une lésion toute locale.

b. *Rage.* — La méthode découverte par PASTEUR, encore appliquée à l'heure actuelle comme il l'a indiquée, et dans l'ignorance de la nature exacte du virus rabique, consiste à injecter au sujet mordu des moelles de lapins rabiques, mais atténuées par dessiccation, et injectées à des doses et à une virulence de plus en plus fortes, jusqu'au point de faire supporter aux sujets traités des quantités de virus qui leur communiqueraient infailliblement la rage, s'ils n'y avaient été progressivement accoutumés. Dans la pratique, cette vaccination ne se fait chez l'homme que dans la période d'incubation consécutive à la morsure de l'animal. Elle se rapproche à ce point de vue des injections curatives d'autres maladies.

c. *Fièvre typhoïde.* — La vaccination contre cette maladie est un des premiers exemples d'inoculation à l'homme de cultures totales d'un microbe, pour le préserver contre celui-ci. C'est FERRAN qui le premier inocula à l'homme des vibrions vivants du choléra dans le tissu sous-cutané, ne provoquant ainsi que des phénomènes locaux ou généraux peu graves, sans symptôme cholérique. M. HAFFKINE, au lieu de vibrions vivants, injecta des bacilles tués par la chaleur ou les antiseptiques. Ces recherches n'on pas donné de résultats précis; les injections de vibrion

peuvent vacciner les animaux contre la péritonite et la septicémie, mais non contre l'empoisonnement par la toxine : il faudrait se servir de sérum antitoxique (METCHNIKOFF).

Guidés par les essais précédents PFEIFFER et KOLLE ont inoculé à l'homme des bacilles typhiques stérilisés par la chaleur. WRIGHT a appliqué le même procédé, et injecte à l'homme un vaccin préparé par l'action du chauffage et des antiseptiques sur le bacille typhique. Le sérum de ces sujets présente un pouvoir agglutinant et un pouvoir bactéricide, qui lui ont paru sans relation entre eux ni avec l'immunité. Les applications pratiques faites sur des milliers de sujets au moment de la guerre anglo boer sur les soldats du Cap semblent encourageantes pour la continuation de la méthode.

d. *Peste humaine.* — Contre la peste, deux procédés de vaccination ont été employés. M. HAFFKINE employa la même méthode qu'il avait préconisée contre la fièvre typhoïde ; il inocule des cultures pures du microbe de YERSIN tuées par la chaleur ; l'immunité se manifesterait seulement au bout de cinq à huit jours. Les statistiques de HAFFKINE et LYONS, les rapports de la commission allemande (KOCH et GAFFKY) et de la commission anglaise aux Indes, ont conclu en faveur du procédé de Haffkine.

Un autre procédé de vaccination passive consiste dans l'injection du sérum antipesteux. Les applications de MM. CALMETTE et SALIMBENI sur plus de 600 personnes, pendant l'épidémie de peste à Oporto, ont démontré l'efficacité de cette vaccination mais la période d'immunité ne durerait que huit à quinze jours. M. VAN ERMENGEM à Glascow a publié une statistique de 70 cas dans le même sens.

e. *Diphtérie et tétanos.* — Pour ces deux maladies, on n'emploie jamais que la vaccination passive par les injections préventives de sérum antidiphtérique et antitétanique (voir plus loin).

f. *Autres maladies.* — Les vaccins les mieux étudiés, soit dans leur obtention par les différents procédés d'atténuation des virus, soit dans leurs applications et leur efficacité, sont ceux qui ont été employés en médecine vétérinaire. La en effet le champ d'exploration est facile et l'on peut employer des procédés de vaccination même dangereux dans certains cas, pourvu qu'il-

réussissent dans le plus grand nombre des faits et assurent une préservation matérielle de la plus grande partie de la richesse représentée par les troupeaux d'animaux C'est ainsi qu'on vaccine couramment : *contre la clavelée* avec du claveau dilué ; *contre le charbon* avec les vaccins fixes découverts par PASTEUR, CHAUVEAU, etc. ; *contre le charbon symptomatique* avec le vaccin d'ARLOING, CORNEVIN, et THOMAS ; *contre le rouget du porc* avec les vaccins de PASTEUR et THUILLIER, les sérums préventifs de LORRENS, et à l'aide de la sérovaccination de LECLAINCHE ; *contre la péripneumonie des bovidées*, par l'ancienne méthode de WILLEMS d'inoculation du virus à la queue de l'animal, ou par les méthodes plus récentes d'ARLOING, de ROUX et NOCARD ; *contre la peste bovine*, par le procédé de KOLLE et TURNER, etc.

Mais tous ces exemples, bien que du plus haut intérêt au point de vue de la pathologie comparée et générale ne sauraient être développés ici plus longuement.

§ 2. — SÉROTHÉRAPIE

Nous pouvons la définir : une méthode de traitement qui consiste à injecter un individu sain (action préventive), ou déjà malade (action curative), une dose appropriée de sérum provenant d'un animal hypervacciné contre la même infection. On communique alors au sujet inoculé les propriétés immunisantes, c'est-à-dire bactéricides et surtout antitoxiques, de l'animal qui a fourni le sérum. L'immunité ainsi communiquée est dite, avec EHRLICH, immunité passive, parce qu'il est probable que le sujet injecté ne réagit pas lui-même pour former ces substances bactéricides ou antitoxiques, mais les reçoit passivement du sérum injecté. Aussi cette immunité passive n'est pas de très longue durée, beaucoup moins que l'immunité active.

Les sérums ont soit une action préventive et immunisante, soit une action curative, souvent les deux à la fois ; on peut distinguer aussi l'action anti-infectieuse et l'action antitoxique.

1° Historique. — Dans une première période, on emprunte au sang d'un animal naturellement réfractaire des substances

indéterminées, pour rendre un autre animal impropre au développement des agents infectieux. L'idée première, attribuée par quelques-uns à MAURICE RAYNAUD (1877), revient certainement à CH. RICHET, qui s'inspira de l'observation de CHAUVEAU sur l'immunité naturelle du mouton algérien pour le charbon. Mais les essais ne furent pas démonstratifs.

Dans une deuxième période, on a l'idée d'emprunter au sang d'un animal immunisé naturellement ou artificiellement par des inoculations, une substance bactéricide et peut-être des globules blancs entraînés à une phagocytose spéciale. Ch. RICHET et HÉRICOURT injectent au lapin du sang de chien réfractaire au staphylococcus pyosepticus pour le préserver contre ce microbe. Leurs résultats sont encore plus nets lorsque le chien a été inoculé préalablement avec des cultures de ce microbe, et que sa résistance naturelle a été ainsi renforcée. Enfin les mêmes auteurs tentent l'hématothérapie de la tuberculose. Pensant que le chien est réfractaire à cette maladie, ils inoculent à des lapins du sang de chien soit normal, soit tuberculisé, et constatent un ralentissement de la tuberculisation des lapins ainsi traités, surtout dans le second cas. En somme RICHET et HÉRICOURT sont les véritables pères de l'hémathotérapie.

BERTIN et PICK de Nantes observent de même en 1890 que le sang de chèvre, injecté en totalité au lapin, entrave chez lui le développement de la tuberculose ; plus tard, ils injectent même des hommes avec du sang de chèvre, LÉPINE avec du sang de chèvre défibriné, HÉRICOURT avec du sang de chien. OGATA et JASUHARA guérissent la souris du charbon en lui injectant du sérum de grenouille ou de chien.

Mais la période réellement féconde de la sérothérapie s'ouvre en 1890 par les travaux de BEHRING et KITASATO, qui démontrent un fait nouveau tout différent de ceux que nous venons d'énumérer, c'est-à-dire l'immunité antitoxique, le *pouvoir antitoxique spécifique du sérum* des animaux immunisés, non plus contre des cultures microbiennes, mais contre les toxines isolées de ces cultures. Ils démontrent pour le tétanos et la diphtérie que le sérum des animaux immunisés avec ces toxines a un pouvoir antitoxique, qu'ils appliquent de suite, et les premiers, à la

prévention et à la guérison des maladies. BEHRING et EHRLICH font leurs premiers essais sur des enfants atteints de diphtérie. Enfin en 1894 au Congrès de Budapesth, ROUX fait une communication retentissante sur l'obtention du sérum antidiphtérique chez le cheval, et sur les statistiques déjà importantes de malades traités par ce sérum. A partir de ce moment les travaux des expérimentateurs et des cliniciens se multiplient, soit pour appliquer les sérums déjà connus, soit pour en trouver de nouveaux dans les autres maladies.

2° Principales applications de la sérothérapie. — Nous ne parlerons pas du moyen d'obtenir pratiquement les sérums. (Voir J. COURMONT, *Précis de Bactériologie*, 3e édition, collection TESTUT p. 915.)

a. *Sérum antidiphtérique*. — C'est le mieux connu et le plus employé. Il a une action à la fois préventive et curative. Son action préventive est certaine. SEVESTRE et NETTER en 1902 ont rappelé cette propriété et montré l'efficacité des injections préventives (5 centimètres cubes chez les enfants ou chez les personnes qui approchent les diphtériques). L'immunité ainsi acquise est rapide, mais ne dure qu'environ trois semaines; les accidents, à la suite de ces injections, les éruptions cutanées, sur lesquels on a fait grand bruit sont en somme assez rares et presque toujours bénins. L'Académie de Médecine en 1902, le Congrès d'hygiène de Bruxelles en 1903, se sont prononcés en faveur de l'emploi préventif du sérum antidiphtérique.

Quant aux résultats des injections faites dans un but de guérison, une fois la maladie commencée, les statistiques faites dans les différents pays sont toutes favorables dans leur ensemble à cette pratique. La mortalité moyenne a été abaissée de 50 à 60 p. 100 à 11 ou 15 p. 100 dans les hôpitaux d'enfants. MARFAN en 1902 a montré dans un travail très important que la mortalité des enfants traités par lui n'a pas atteint 12 p. 100 au cours d'une épidémie pourtant sérieuse. L'association du streptocoque aux bacilles de LOEFFLER et l'hypertoxicité de certaines formes sont la cause la plus fréquente des insuccès. L. MARTIN a conseillé l'emploi de poudre ou de pastilles d'un sérum à la fois

antitoxique et antimicrobien, et agissant par une action local au niveau des fausses membranes.

b. *Sérum antitétanique.* — Celui-ci a principalement une action préventive qui n'est pas contestable. Les statistiques des vétérinaires sont des plus probantes (Nocard 1897) : sur 2.527 chevaux environ opérés et injectés préventivement avec du sérum, pas un n'a pris le tétanos, tandis qu'en même temps les mêmes vétérinaires observaient 191 cas de tétanos chez des chevaux non traités. Chez l'homme, des statistiques aussi étendues et aussi nettes sont difficiles à établir mais on sait que les injections préventives ont une action certaine : on doit injecter tous les blessés présentant des plaies susceptibles de développer le tétanos, surtout les plaies contuses, souillées de terre et en un mot suspectes pour une raison quelconque ; si la plaie est profonde, si les chances de tétanos sont sérieuses, il faut répéter les injections tant que la plaie peut être tétanigène, car l'action préventive du sérum dépend naturellement en partie de la dose et n'est pas très durable. Les quelques cas de tétanos développés après une injection préventive de sérum, sont ceux où cette règle n'a pas été suivie.

Quant au rôle curateur du sérum antitétanique il faut, l'envisager de la façon suivante. Le sérum est sans aucun effet sur les troubles déjà développés, car à ce moment la toxine produite a déjà subi dans l'organisme les modifications qui entraînent les contractures et ne peut plus être neutralisée (J. Courmont et Doyon). Cependant on a vu certains cas de tétanos très graves guérir par des injections massives et répétées de sérum antitétanique (Widal). Il est probable que dans ces cas le sérum n'agit pas sur la toxine déjà produite, mais sur le foyer microbien, et sur les toxines qui se produisent continuellement ; ces nouvelles toxines sont alors neutralisées et la maladie est arrêtée au stade exact des symptômes développés au moment des injections. Le sérum aurait dans ces cas une action curative grâce à son action préventive contre les accidents qui auraient continué à se développer, par suite de la persistance du germe. On peut donc recommander les injections à titre curateur et à doses répétées et massives bien que les

chances de succès soient moins grandes que dans la diphtérie.

c. *Sérums antistreptococcique.* — De nombreux essais ont été faits d'abord par CHARRIN et ROGER, puis par MARMORECK. Ce dernier auteur injectait des cultures complètes d'un streptocoque très virulent pour le lapin. Mais le sérum ainsi obtenu ne donna que des résultats très disparates. L'étude des effets de ce sérum est très instructive au point de vue de la spécificité des espèces microbiennes et de l'immunisation contre un microbe déterminé. Il y a en effet plusieurs sortes de streptocoques, l'un donnant surtout l'érysipèle, et d'autres déterminant des angines, des abcès et des lésions les plus diverses. L'immunisation d'un animal contre l'un de ces streptocoques n'immunise pas forcément contre les autres, et le sérum obtenu avec l'un d'eux ne protège pas contre l'infection des autres. Précisément le sérum de Marmoreck avait été préparé chez le cheval avec un streptocoque provenant d'une angine et très virulent pour le lapin, mais ne pouvant déterminer l'érysipèle chez l'homme; ce sérum ne préservait donc pas les sujets contre l'infection produite par le véritable streptocoque de l'érysipèle ; il n'avait d'action que lorsqu'il s'agissait d'une infection produite précisément par le streptocoque de Marmoreck. Expérimentalement, l'injection préservatrice du sérum de Marmoreck était des plus nettes contre l'infection par ce streptocoque, mais non contre celle par une série d'autres microbes et notamment le streptocoque de l'érysipèle ; ce sont surtout les travaux de J. COURMONT qui ont démontré ces faits et expliqué les divergences obtenues par les différents auteurs avec les différents streptocoques.

Aussi de nombreux expérimentateurs ont-ils cherché à faire des sérums efficaces, non seulement contre un streptocoque déterminé, mais encore contre la plupart des microbes de cette espèce, en injectant à l'animal qui fournit le sérum, le plus grand nombre possible de types de cette espèce : c'est ce qu'on appelle les *sérums polyvalents*, c'est-à-dire efficaces contre beaucoup de microbes. On a essayé aussi de faire des sérums polyvalents contre deux microbes d'espèces différentes par exemple le bacille diphtérique et le streptocoque. La valeur de tous ces essais n'est

pas encore définitive (essais de DENYS, LECLEF, VAN DE VELDE, MARMORECK, ARONSON, etc.).

d. *Sérum antipesteux.* — On l'obtient en inoculant aux chevaux non des toxines, mais des cultures complètes de bacilles de YERSIN ; aussi est-il à la fois antimicrobien et antitoxique. Les derniers résultats obtenus sont ceux de CALMETTE et SALIMBENI lors de l'épidémie d'Oporto en 1899 ; ils concluent nettement à l'efficacité du sérum, ayant observé grâce à lui une mortalité de 14 p. 100 au lieu de 43 p. 100. Les injections préventives de sérum antipesteux donnent une immunité d'environ quinze jours et sont précieuses en cas d'épidémie pour les personnes qui approchent les malades.

e. *Autres sérums.* — Ce que nous venons de dire donne suffisamment d'idées générales sur les applications de la sérothérapie pour que nous ne fassions qu'énumérer les autres essais, faits dans ces dernières années contre la fièvre typhoïde (CHANTEMESSE), contre la dysentrie (VAILLARD et DOPTER), contre la tuberculose (MARAGLIANO, ARLOING, etc.), contre le charbon, le choléra, le pneumocoque, etc.

3° Mode d'action des sérums thérapeutiques. — Nous avons dit qu'ils donnent rapidement, mais pour peu de temps, l'immunité passive, et que d'autre part ils peuvent être curateurs par une action à la fois antimicrobienne et antitoxique. L'action antitoxique est celle qui a été établie de la façon la plus précise par BEHRING et KITASATO, par EHRLICH, etc. (voir plus haut : pouvoir antitoxique et pouvoir bactéricide des sérums).

a. *Rôle du pouvoir bactéricide et antitoxique.* — Le passage dans les humeurs des sujets inoculés de la propriété antitoxique est démontré par tout ce que nous avons dit à ce sujet. Quant à l'action du pouvoir bactéricide du sérum injecté, elle s'exerce très vraisemblablement non par l'alexine, qui existe en quantité suffisante dans les humeurs de tout sujet, et par conséquent du sujet qui reçoit le sérum, mais plutôt par le passage dans les humeurs de ce dernier de la substance sensibilisatrice qui lui manquait, qui est spécifique, et empruntée au sérum thérapeutique. Ces sensibilisatrices ou fixateurs, injectés avec le

sérum, se fixent rapidement sur les microbes ; ceux-ci sont alors plus facilement détruits soit par les phagocytes (METCHNIKOFF), soit par l'alexine, que celle-ci soit libre dans le sérum (BUCHNER), ou qu'elle se développe à la suite de la phagolyse (METCHNIKOFF).

Le passage du pouvoir agglutinant du sérum injecté au sérum des sujets inoculés a été étudié par J. NICOLAS.

Il semble donc bien que les sérums agissent directement par leur action anti-microbienne ou antitoxique. On ne peut cependant nier d'une façon absolue qu'il n'y ait une certaine réaction de l'organisme sous l'influence de ces sérums, pour produire une ébauche d'état actif d'immunisation. Pour METCHNIKOFF il y aurait une sorte de stimulation des leucocytes; celle-ci pourrait d'ailleurs s'obtenir avec des sérums non spécifiques, avec du sérum neuf, avec du bouillon.

Il n'y aurait donc pas un rapport absolument nécessaire entre l'immunité et l'existence des antitoxines, entre les pouvoirs immunisant et antitoxique d'un sérum. Ainsi les antitoxines ne sont pas produites dans toutes les maladies contre lesquelles on peut immuniser. Le sérum des animaux vaccinés contre le choléra, la pneumonie, est préventif et thérapeutique mais non antitoxique. Des singes, vaccinés très solidement par BEHRING contre la toxine diphtérique, n'ont présenté qu'un très faible pouvoir antitoxique des humeurs. VAILLARD a pu immuniser le lapin contre la toxine tétanique, sans que ses humeurs deviennent antitoxiques. D'autre part des animaux possédant un très fort pouvoir antitoxique des humeurs peuvent ne pas être immunisés contre ces toxines ; ce fait paradoxal a été constaté par ROUX, VAILLARD, BEHRING, RANSON, qui ont vu succomber à une dose moyenne de toxine des animaux dont les humeurs étaient fortement antitoxiques. Enfin, l'immunité artificielle contre une toxine peut être donnée à un animal par un sérum non spécifique, et différent du sérum antitoxique correspondant. Le sérum de l'homme sain, et parfois du cheval, peuvent immuniser contre l'infection cholérique intrapéritonéale. DUNSTCHMAN a montré que le sérum des animaux immunisés contre le charbon symptomatique est efficace contre l'infection par d'autres microbes. PFEIFFER a vu que le sérum de chèvre

normale peut vacciner contre la toxine cholérique. CALMETTE que le sérum antitétanique immunise contre le venin des serpents. EHRLICH a observé que le sérum antitoxique contre la robine protège également contre la ricine; CALMETTE et DÉLÉARDE ont donné une certaine immunité contre l'abrine avec des injections de bouillon frais.

On peut donc conclure : 1° que la présence des antitoxines n'est pas nécessairement liée à l'immunité; 2° que celle ci peut exister sans production d'antitoxine et réciproquement; 3° qu'un sérum antitoxique ou anti-infectieux, contre une toxine ou un microbe déterminés, peut l'être aussi pour d'autres. D'autre part nous avons vu que, inversement, un sérum efficace contre une variété de streptocoque peut ne pas l'être contre un streptocoque voisin. Tout cela montre qu'en matière d'immunité et de sérothérapie il ne faut pas procéder par analogie et par induction, qu'il faut surtout observer les faits et en tirer les conclusions pratiques qu'ils comportent. Toutes les maladies ne se ressemblent pas. Dans les unes, c'est surtout le microbe qui agit, et il faudra posséder surtout un sérum antimicrobien; dans d'autres, c'est la toxine qui a les effets prédominants, il faudra alors posséder surtout un sérum antitoxique; le plus souvent il sera nécessaire d'avoir un sérum exerçant cette double action.

b. *Question de la spécificité de l'infection.* — Dans certaines infections, le microbe est très spécifique et presque toujours semblable à lui-même (tétanos, diphtérie); c'est dans ces cas que le sérum sera facilement préparé avec un seul échantillon microbien et que ce sérum aura une efficacité dans la plupart des cas d'infection par un tel microbe. D'autres fois, des infections causées en apparence par un même microbe (streptocoque) seront en réalité causées par des variétés de cette espèce, différant autant entre elles par leur pouvoir pathogène spécialisé pour chaque échantillon, que par la propriété de déterminer des antitoxines qui n'auront d'effet que contre cet échantillon microbien lui-même (voir l'histoire du sérum de MARMORECK); c'est dans ces cas que la sérothérapie mal conduite mènera à des échecs. Enfin, dans d'autres cas au contraire, un sérum pré

paré contre une infection pourra protéger contre d'autres infections, et pour certaines de celles-ci il y a probablement une sérothérapie pour ainsi dire indifférente.

L'efficacité d'un sérum est donc due à des facteurs trop différents pour qu'on puisse généraliser d'une infection à l'autre, et faire autre chose que d'enregistrer les faits rigoureusement établis et sans idée préconçue.

c. *Question des effets antagonistes.* — On s'est demandé aussi si l'action des sérums antitoxiques ne pourrait pas tenir à des actions, sur l'organisme et les différentes fonctions, inverses de celles de la toxine.

M. Arloing, étudiant comparativement les effets physiologiques et surtout les troubles respiratoires et circulatoires enregistrés par la méthode graphique, produits soit par la toxine, soit par le sérum antidiphtérique, est arrivé en 1898 aux conclusions suivantes. La toxine et le sérum antidiphtérique modifient les fonctions respiratoires et circulatoires dans le même sens, sauf quelques variantes : tous deux augmentent le nombre des respirations et des pulsations et font baisser la pression artérielle. La toxine accélère davantage le pouls, le sérum accélère davantage la respiration, et provoque une hypotension considérable par vaso-dilatation, qui peut aller jusqu'à l'hémorrhagie au niveau de la muqueuse gastro-intestinale. Par conséquent, l'action neutralisante exercée par le sérum antidiphtérique ne tient pas à des effets physiologiques opposés à ceux de la toxine. Au contraire, si le sérum est introduit dans le corps lorsque la toxine a déjà développé une partie de ses effets, l'action propre du sérum s'ajoute à celle de la toxine ; on ne peut donc pas assimiler ses effets à l'antagonisme tel qu'on le comprend en thérapeutique.

M. Charrin a vu cependant des effets inverses sur la vitesse du cœur avec la toxine et l'antitoxine, et observé que la diurèse, diminuée par l'action de la toxine, augmente par celle de l'antitoxine.

d. *Voie d'introduction.* — Un autre point intéressant est celui du rôle de la voie d'introduction sur l'efficacité des sérums aussi bien d'ailleurs que de la toxine. M. Arloing a publié en 1899 que

le sérum antidiphtérique a une action différente suivant les cas chez le chien la voie sanguine est supérieure à l'injection dans le tissu cellulaire ; chez le cobaye l'injection dans le tissu cellulaire est supérieure à celle dans le péritoine. BARTHÉLEMY et DESCOS ont vu que l'injection intra-veineuse du sérum antitétanique chez l'animal est supérieure à l'injection sous-cutanée. ROUX et BOREL en 1898 ont préconisé l'injection directe du sérum dans la substance cérébrale du tétanique ; l'expérience réussit bien sur le cobaye, mais, chez l'homme, ce moyen de guérison ne s'est pas montré supérieur à l'injection sous-cutanée ordinaire. DESCOS et BARTHÉLEMY ont montré comme eux la supériorité de la voie intra-cérébrale chez l'animal. J. COURMONT a préconisé d'une façon générale la voie veineuse chez l'homme à deux points de vue : d'abord comme plus efficace, puis comme préservant celui-ci des accidents post-sérothérapiques, qui ne s'observeraient pas comme avec la voie sous-cutanée, quand s'agisse d'ailleurs de sérum neuf ou de sérum d'animaux immunisés.

e. *Accidents post-sérothérapiques*. — Cette question des accidents postsériques a été d'ailleurs très exagérée ; ils sont assez rares, semblent se produire aussi bien avec le sérum de l'animal neuf et consistent le plus souvent en une éruption cutanée (érythème, urticaire, etc.) survenant une huitaine de jours après l'injection, mais pouvant s'accompagner de fièvre et d'arthralgie. La raideur des membres due à celle-ci, et le trismus causé par l'arthrite temporo-maxillaire accompagné de fièvre, ont parfois en imposer pour un tétanos survenant à la suite d'une injection antitétanique ; mais quarante-huit heures et quelques grammes d'antypirine suffisent à tout faire rentrer dans l'ordre.

La pathogénie de ces accidents a été très discutée. On a invoqué l'action des précipitines du sérum (voir pouvoir précipitant des sérums). On a noté aussi le rôle de la répétition des injections par une sorte d'accumulations de ces effets toxiques ou d'anaphylaxie (J. COURMONT) ; ces derniers effets ne se produisent pas par les injections intra-veineuses.

SECTION IV

TROUBLES DE LA THERMOGENÈSE FIÈVRE, HYPOTHERMIE

Dans cette section nous étudierons les troubles de la thermogenèse, la fièvre et l'hypothermie.

A l'état normal, la température de notre corps est à peu près constante, ou du moins n'oscille que dans des limites fort restreintes.

Les médecins ont souvent trop de tendance à ne considérer comme importantes que les modifications de la thermogenèse qui donnent une augmentation de la température centrale, et à négliger les variations de cette température si elles n'évoluent pas au-dessus de la normale ; c'est une erreur, et nous verrons que l'abaissement au-dessous de la normale, l'hypothermie, ne doit pas être considérée comme dépourvue d'intérêt.

La *fièvre* ne consiste pas seulement dans l'hyperthermie, l'élévation de la température au-dessus de la limite normale, mais comporte des troubles généraux de la nutrition ; c'est un des processus les plus fréquents et les plus importants dans les maladies, un de ceux qui sont le plus facile à observer et qui ont été le plus étudiés.

L'*hypothermie*, abaissement de la température au-dessous de la normale, est également un syndrome du plus haut intérêt à la fois pratique et général.

Nous ferons précéder l'étude de ces deux processus de quelques considérations sur la thermogenèse et la régulation thermique.

Nous étudierons donc, dans quatre chapitres distincts :

1° Les troubles généraux de la thermogenèse, étiologie de la fièvre ;

2° La physiologie pathologique de la fièvre;
3° L'hypothermie;
4° La signification de la fièvre; faut-il la traiter ?

CHAPITRE PREMIER

TROUBLES GÉNÉRAUX DE LA THERMOGENÈSE ÉTIOLOGIE DE LA FIÈVRE

La chaleur animale provient des combustions intra-organiques. Les travaux de RUBNER ont démontré que la chaleur produite par l'organisme animal n'a pas d'autre source que la combustion des potentiels quaternaires et ternaires de la ration alimentaire; elle trouverait ainsi sa mesure, d'après cet auteur, dans la chaleur de combustion de ces potentiels.

Toutes les transformations chimiques de la désassimilation produisent de la chaleur; mais son origine principale est dans la combustion du sucre, surtout au niveau des glandes et dans le muscle. C'est le sucre qui est la forme définitive sous laquelle les aliments se brûlent, pour donner énergie et chaleur (CHAUVEAU).

Nous avons vu au chapitre « Aliments » la thermodynamique des aliments et des réserves de l'organisme et les théories de RUBNER et de CHAUVEAU.

ARTICLE PREMIER

RÉGULATION THERMIQUE

On sait qu'on divise les animaux, en deux classes au point de vue de la température : les animaux *à température variable* avec celle du milieu (animaux à sang froid), et les animaux *à température constante* (animaux à sang chaud, mammifères et oiseaux). Ces derniers peuvent dans certaines limites vivre dans des milieux de températures très différentes, sans modifications de leur température centrale. Il faut faire exception parmi ceux-

ci, pour les animaux hibernants, dont la température est variable, au moment du sommeil d'hiver. Les nouveau-nés de plusieurs espèces ont également une température influencée par celle du milieu, car leur système régulateur n'est pas encore développé ; de même chez le vieillard, le refroidissement est plus facile par affaiblissement de ce système régulateur.

L'agent régulateur de la calorification est le système nerveux. La preuve en est donnée par la suppression de cette régulation, lorsqu'on sectionne les nerfs ou la moelle, ou lorsqu'on fait agir des anesthésiques. Cette régulation est parfois consciente (mouvements volontaires, ingestion d'aliments calorifiques), mais le plus souvent inconsciente. C'est par elle que s'effectue la défense *contre le froid*, et *contre la chaleur*.

1° Défense contre le froid. — En cas d'abaissement de la température ambiante, l'organisme garde sa température constante par deux moyens.

a. *En diminuant la déperdition de chaleur.* — Cette diminution se fait à l'aide des vaso-moteurs, par constriction des capillaires périphériques. Dans ces conditions, un mammifère se comporte tout autrement qu'un corps inerte ; ce dernier suit la loi de Newton, c'est-à-dire qu'il perd de la chaleur en proportion de l'écart entre sa température et celle du milieu ambiant ; le mammifère, au contraire, garde d'autant plus de chaleur que l'écart est plus grand avec la température ambiante. La vaso-constriction protectrice se fait par les réflexes périphériques, et non généralement par une excitation des centres par le sang devenu froid. En effet la vaso-constriction générale se produit immédiatement sous l'action du froid avant que la température centrale ait baissé. De même en trempant une seule main dans l'eau froide, il y a vaso-constriction même de l'autre (Brown-Séquard et Tolozan) alors que les centres ne sont pas refroidis. Mais il y a aussi vaso-constriction de cause centrale à la suite du refroidissement de l'organisme.

b. *En augmentant la production de chaleur.* — Ce phénomène est bien connu depuis Lavoisier ; c'est le moyen de défense le plus important : il y a augmentation des oxydations et plus grande

consommation d'oxygène. De nombreuses expériences ont montré que le froid, même intense, n'abaisse pas la température de l'homme, mais augmente la consommation d'oxygène (expériences de RICHET, FRÉDÉRIC et surtout expérience de PICTET, exposant lui-même et des animaux à — 110° sans hypothermie). Le réflexe régulateur est instantané; il dépasse même le but, car au début il y a légère élévation de température centrale. Lorsque le sang est devenu froid, la régulation se fait par action centrale.

L'influence du système nerveux pour augmenter les combustions se porte surtout sur le muscle : c'est par lui que se fait la lutte contre le refroidissement. Les combustions y augmentent par tonus exagéré des muscles, pouvant aller jusqu'au frisson, le frisson est dans ce cas un moyen de régulation (RICHET).

Lorsque la régulation contre le froid ne se fait plus, il y a *hypothermie* (voir plus loin).

2° Défense contre la chaleur. — Il faut distinguer deux cas selon que la température ambiante est au-dessus ou au-dessous de la température du corps.

α) *Lorsque la température est au-dessous de* + 37°, l'organisme emploie deux moyens : la vaso-dilatation périphérique qui entraîne une déperdition de chaleur, et la diminution des combustions internes. Ce double mécanisme se passe par le moyen du système nerveux ; ce n'est généralement pas par voie réflexe mais par excitation des centres.

β) *Lorsque la température ambiante est au-dessus de* + 37° la vaso-dilatation ne peut plus servir à la régulation, car elle aboutirait au contraire à une plus grande absorption de chaleur. C'est alors surtout qu'intervient la sudation. L'évaporation de la sueur amène un refroidissement considérable : un kilogramme d'eau demande pour s'évaporer 575 calories. Mais pour que l'évaporation de la sueur produise ses effets il faut que l'air ambiant soit sec ; aussi peut-on supporter des températures beaucoup plus élevées (plus de 100°) dans une étuve sèche, qu'on ne le pourrait dans un milieu humide.

La régulation par la sueur se fait par les nerfs sudoripares

ceux-ci sont mis en action soit par réflexe cutané, soit par l'excitation directe des centres par le sang surchauffé. L'action du réflexe cutané est immédiate ; si l'on entre dans une étuve surchauffée, la sueur s'établit avant que la température du corps se soit élevée. L'action des centres est plus lente, puisqu'il faut échauffement du sang. La preuve de cette action centrale directe est donnée par l'expérience suivante : la section de tous les nerfs sensitifs d'une région n'empêche pas la régulation par la sueur; celle-ci ne peut plus être due au réflexe, dont les voies centripètes sont coupées, mais seulement à l'action du centre.

Chez les animaux qui ne suent pas, chez le chien, la perte de chaleur se fait par l'évaporation pulmonaire : il y a polypnée thermique et élimination d'une grande quantité d'eau pulmonaire. Cette action est due également à l'action du système nerveux, soit par réflexe (action simple du soleil sur la peau) soit par voie centrale, lorsque le sang est échauffé par le travail musculaire.

Lorsque la régulation contre la chaleur ambiante ne peut plus se produire, on voit survenir des accidents (Voir : 1° partie, *Coup de chaleur*).

ARTICLE II

PATHOGÉNIE DES FIÈVRES

Nous entendons ici par fièvre l'hyperthermie avec coexistence de troubles sécrétoires, nerveux et nutritifs. En effet les mots hyperthermie et fièvre ne sont pas absolument synonymes. Le premier veut dire simplement élévation de la température ; le second comprend tout un ensemble de phénomènes dont l'hyperthermie n'est qu'une des manifestations.

Au point de vue général, le mécanisme de la fièvre est analogue à celui des variations de la température normale. C'est toujours au moyen du système nerveux, par des troubles nutritifs modifiant la calorification, et par des troubles du système régulateur de la production ou de la déperdition de chaleur que

se produit la fièvre. Nous n'admettrons donc pas, avec les anciens, que la fièvre est une chaleur contre nature ; nous savons aujourd'hui qu'entre les phénomènes naturels et pathologiques il n'y a qu'une différence de degré et de mode d'application des agents divers.

M. Bouchard divise les fièvres en *fièvres fonctionnelles* (par fonctionnement exagéré d'un tissu ou d'un organe) et *fièvres nutritives* (résultat de la vie exagérée de tous les tissus). Parmi les fièvres nutritives on peut distinguer les fièvres *nerveuses, toxiques et infectieuses.*

§ 1. — Fièvres fonctionnelles

Celles-ci sont comme des formes de transition entre les troubles normaux de la calorification et les fièvres proprement dites ; elles seraient produites en effet par le fonctionnement normal et non pathologique d'un organe mais dans des conditions telles (exagération de fonctionnement, ou débilité du sujet) que les perturbations calorifiques ne sont plus réglées comme à l'état normal.

1° Fièvre musculaire. — Nous éliminons la fièvre du tétanos ou de l'état de mal épileptique qui ont une pathogénie spéciale et fort compliquée. Mais le fonctionnement musculaire normal, pourvu qu'il soit prolongé, amène la fièvre (Liebermeister, Bouchard). Sous l'influence d'une course rapide pendant une heure on a vu la température de l'homme monter jusqu'à 39° (Bouchard) ; au bout d'une heure de repos l'hyperthermie a disparu. Pendant la période fébrile, il y a accélération de la respiration de la circulation, vaso-dilatation avec rougeur de la peau et sudation excessive. M. Bouchard a étudié avec grand soin les petites modifications de température qui se produisent chez un sujet normal par le fait de la contraction musculaire soit au réveil, soit pendant la journée ; il a noté que la sudation apparaît quand la température rectale arrive à 37°,6, et que l'exercice musculaire qui suit le réveil élève la température de près d'un degré. Ces variations minimes, et pour ainsi dire normales

lorsque le sujet est sain, peuvent s'élever à des degrés pathologiques, soit lorsqu'il y a exercice exagéré (fièvre de surmenage de Marfan), soit lorsque le sujet est débilité et ne supporte pas un exercice même modéré (convalescence, neurasthénie, nervosisme extrême). Certains arthritiques ont une élévation très notable de température pour un exercice musculaire qui n'a rien d'excessif.

M. Bouchard classe dans la fièvre musculaire la fièvre des accouchées survenant immédiatement après le travail (fièvre du travail de Pinard); celle-ci est transitoire, sans frisson, sans réaction générale et doit être soigneusement distinguée des fièvres d'infection puerpérale qui peuvent se produire au même moment et persister ensuite.

L'étude de la toxicité urinaire montre accessoirement les modifications de nutrition qui se passent pendant le fonctionnement musculaire exagéré ou même normal. L'exercice augmente la température, les combustions, et diminue la toxicité urinaire ; tandis que le sommeil ralentit les combustions, permet l'élimination des corps toxiques accumulés, élève la toxicité urinaire et abaisse la température.

2° Fièvre de digestion. — Le fonctionnement des organes digestifs après le repas entraîne une accélération de la respiration, de la circulation ; et, chez les sujets débilités ou convalescents, amène parfois de véritables accès de fièvre ; il en est de même dans certaines dyspepsies. Il est probable qu'il y a là deux ordres de faits : dans les uns, la fièvre résulterait simplement d'une mauvaise régulation de la chaleur normalement produite à l'occasion des actes digestifs; dans les autres elle serait le fait d'une auto-intoxication ou d'une auto-infection se produisant à l'occasion de l'absorption digestive.

Il est intéressant de rapprocher de cette fièvre les variations de la température du nourrisson, sous l'influence des variations de l'alimentation lactée.

M. Weill a montré que le tracé de la température du nourrisson ne présente presque pas d'oscillations lorsqu'il est allaité au sein : tandis que les oscillations sont plus marquées

lorsqu'il est allaité au lait d'ânesse, et encore plus fortes avec le lait de vache (fig. 108).

Il est très intéressant de voir avec quelle sensibilité réagit à une influence non morbide, à une simple variation d'alimentation, l'organisme humain au début de la vie. C'est sans doute par le même mécanisme, par l'augmentation de travail impo-

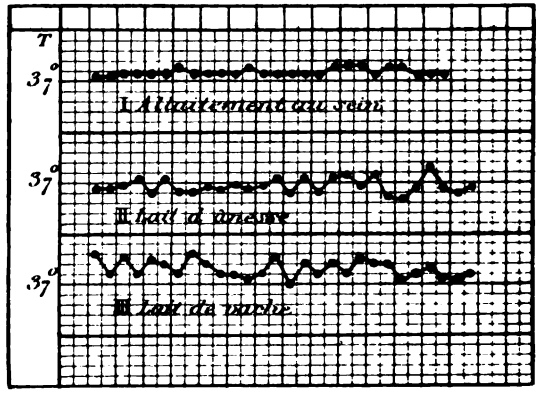


Fig. 108.

Variations de la température du nourrisson sous la seule influence des variations de l'alimentation (WEILL, thèse de TIBERIUS).

par une digestion difficile, que se produisent les variations de température sous l'influence de l'alimentation et la fièvre fonctionnelle dite « de digestion ».

§ 2. — FIÈVRES NERVEUSES

ROGER distingue trois variétés de fièvres nerveuses : les fièvres *algiques* résultant d'une excitation douloureuse (celle de la colique hépatique sans infection biliaire, reproduite expérimentalement chez le chien par simple excitation douloureuse), les fièvres *réactionnelles*, consécutives à une hypothermie ; les fièvres *d'origine centrale* (lésions des centres nerveux). Mais cette

classification ne peut être suivie qu'en partie pour l'exposé clinique des faits.

1° Fièvres réflexes. — Des causes normales peuvent chez un sujet affaibli amener une fièvre purement nerveuse. Celle qui est causée par une douleur vive, colique hépatique, brûlure, poussée dentaire des enfants, par une émotion vive, sont dans ce cas. Le Noir cite le cas d'un enfant de trois ans qui, effrayé par l'application du thermomètre se débat violemment, et dont la température nettement vérifiée monte pour quelques instants à 43°. Dans tous ces cas, le point de départ est un réflexe douloureux ou psychique.

L'*électricité* peut produire la fièvre de plusieurs façons (Bouchard) : 1° Lorsqu'elle amène la mort par une succession de décharges entraînant des convulsions et un état tétanique ; 2° par action des courants alternatifs sinusoïdaux qui élèvent la température en influençant directement la nutrition.

Les eaux minérales, ou plutôt le *traitement thermal*, surtout sous forme de bains chauds et prolongés, entraînent souvent une fièvre bien connue des spécialistes, qui se produit pendant les premiers jours de la cure et qui s'accompagne d'une sensation de malaise, de courbature, de céphalée, d'énervement et d'insomnie, avec perte de l'appétit, urines rares et foncées. Le mécanisme de cette fièvre est probablement complexe : il s'agit soit d'une excitation du système nerveux périphérique, soit de troubles nutritifs et digestifs tenant à l'action des eaux thermales.

Un animal intéressant au point de vue de l'expérimentation est *la marmotte* pendant l'hibernation ; à ce moment la température de l'animal est extrêmement basse, et R. Dubois a pu, par des excitations centripètes diverses, élever sa température de près de 30 degrés en quelques heures.

3° Fièvre nerveuse de cause centrale. — Bien connue des cliniciens, elle a été étudiée expérimentalement par de nombreux physiologistes et récemment par J. Guyon.

a. *Fièvre dans les lésions pathologiques des centres nerveux.* —

Presque toutes les maladies des centres nerveux qui produisent un ictus peuvent s'accompagner d'hyperthermie souvent considérable. Nous citerons : les traumatismes du cerveau (BILLROTH, DURET), les plaies de la moelle, les hémorragies cérébrales (ERB, CHARCOT), les états apoplectiformes de toutes les affections organiques des centres nerveux, l'épilepsie et surtout l'état de mal prolongé. Le type le plus connu, celui de l'apoplexie cérébrale par hémorragie, a été étudié par CHARCOT, LÉPINE, etc. L'apoplexie s'accompagne tout d'abord d'un abaissement de température de 1° à 1°,5, pendant une à deux heures après l'ictus, puis la température remonte au bout d'un jour, atteint 38°,6, ou 38°,8, et enfin retombe rapidement à la normale. C'est ce qui se passe lorsque le malade guérit. GALLIEN avait déjà écrit : ceux-là guérissent en trois jours à moins que la fièvre ne vienne. En effet dans les cas mortels, la température après avoir oscillé autour de 38° (période stationnaire de CHARCOT) monte jusqu'à 40 et 41 pendant les deux ou trois jours qui précèdent la mort. Parfois la température s'élève d'emblée sans stade hypothermique. Dans les traumatismes cérébraux l'ensemble des phénomènes est calqué sur ceux de l'hémorragie cérébrale.

b. *Fièvre expérimentale par lésion des centres nerveux.* — Les expériences sur ce point sont innombrables. Les lésions les plus diverses des centres peuvent amener de la fièvre : extirpation de l'écorce au niveau du sillon crucial (EULENBURG et LANDOIS, HITZIG), blessure ou section portant à la limite du bulbe et de la protubérance (TCHESCHICHIN, BRÜCK et GUNTHER), destruction du cerveau en arrière du sillon crucial (WOOD) ; RICHET obtient par des piqûres de la partie antérieure du cerveau une hyperthermie de plusieurs jours avec augmentation de la consommation de l'oxygène et de l'élimination d'acide carbonique et d'azote.

Certains auteurs ont distingué des centres thermiques niés par d'autres. Pour GUYON l'hyperthermie ne serait produite que par des excitations dépassant l'écorce cérébrale et atteignant les parties centrales du cerveau (noyau caudé, couche optique, corps calleux, trigone) ; peut-être même faut-il simplement une excitation des ventricules agissant par réflexe sur le bulbe et la moelle.

c. *Fièvre hystérique.* — Très discutée, à cause de la bizarrerie des observations publiées et des faits incontestables de simulation où la fièvre enregistrée n'était due qu'à une supercherie d'une hystérique, cette fièvre n'en existe pas moins. On peut distinguer des cas où la fièvre est le seul symptôme, se prolongeant pendant des semaines ou des mois, oscillant entre 37° et 41°, et avec conservation presque absolue de l'intégrité des diverses fonctions et de l'état général ; et d'autres cas, plus nombreux, où la fièvre accompagne des manifestations d'origine hystérique qui simulent une maladie organique grave (pseudo-méningite, pseudo-pneumonie, pseudo-péritonite, etc.). Dans le premier groupe il semble qu'un simple dégrèlement de l'appareil nerveux régulateur de la température puisse être seul en cause ; dans le second on peut toujours se demander s'il ne s'agit pas d'une infection ou d'une intoxication légère déterminant chez l'hystérique des réactions morbides exagérées, aussi bien du côté des divers organes que l'on croit atteints, que du côté des centres thermiques. Quant à la fièvre par suggestion (Debove) elle ne semble pas due à la suggestion elle-même mais bien aux troubles musculaires, vasculaires ou même simplement à la fatigue et à la contrainte déterminées par ces séances de suggestion ; tel expérimentateur voulant en effet produire au contraire de l'hypothermie, n'y est pas arrivé ou même a produit de l'hyperthermie.

§ 3. — Fièvres toxiques

On peut distinguer les fièvres par intoxication exogène et par intoxication endogène.

1° Fièvre par intoxication exogène. — Un grand nombre de poisons peuvent produire la fièvre, surtout à forte dose et chez certains sujets.

a. *Poisons minéraux.* — On peut citer : le sublimé et l'acide phénique qui pour les uns, à forte dose, élève la température, et pour d'autres produiraient l'hypothermie. Bouchard et Roger ont montré qu'il y a d'abord hypothermie, puis hyperthermie compensatrice.

b. *Poisons végétaux.* — La strychnine élève la température pendant la période des convulsions jusqu'à 42° et même 44°, puis, à la période de paralysie consécutive, survient une phase d'hypothermie. L'ésérine, la nicotine, la santonine, la picrotoxine ont des effets d'hyperthermie analogues. La digitale, la cocaïne élèvent la température périphérique et diminuent la température centrale (Richet). La morphine et l'atropine donnent de l'hyperthermie à faible dose et de l'hypothermie à forte dose. Le curare à petites doses chez l'homme produit une fièvre élevée, jusqu'à 40° (Bernard, Voisin et Liouville).

c. *Poisons d'origine animale.* — Ce sont les plus intéressants à cause des analogies qu'ils nous fourniront pour expliquer les fièvres par auto-intoxication. Presque tous les tissus et toutes les humeurs d'un animal produisent de l'hyperthermie lorsqu'on les injecte à un autre animal.

α) *Le sang* en nature, introduit soit sous la peau, soit dans les veines, soit dans le péritoine, la plèvre, amène une hyperthermie considérable. Il y a cependant des cas contradictoires, et il faudrait, d'après Roger, distinguer entre le sang artériel qui produirait une légère hypothermie, et le sang veineux ou le sang artériel défibriné qui produirait de l'hyperthermie.

β) Le *sérum sanguin* a les mêmes effets hyperthermisants que le sang. M. Sevestre a observé des augmentations de 0°,5 à 1° et plus, chez des enfants à qui il injectait soit du sérum antidiphtérique, soit du sérum de cheval normal ; il est vrai que ces sujets présentaient déjà de l'angine et de la fièvre. La substance du sérum qui produirait l'hyperthermie n'est pas connue ; pour Roger elle ne préexiste pas dans le sang mais peut s'y former avec la plus grande facilité (expérience du sang artériel qui est hypothermique et ne devient hyperthermique qu'après défibrination).

γ) On sait que les *solutions salines* provoquent chez les tuberculeux de la fièvre alors qu'elles sont sans action chez les sujets sains (Hutinel, Sirot).

δ) Les *extraits de presque tous les organes* produisent la fièvre, par exemple l'extrait alcoolique de rate charbonneuse et de rate saine (Roux et Chamberland). L'extrait aqueux de rein normal

produit l'hyperthermie (LÉPINÉ). De même la contre-pression exercée dans l'uretère d'un chien par un manomètre rempli d'eau salée stérilisée amène de la fièvre lorsque la sécrétion urinaire a cessé; M. LÉPINE, auteur de cette expérience intéressante, pense que cette hyperthermie résulte précisément de la résorption d'une substance contenue dans le rein. On a noté de même l'action thermogène du corps thyroïde (CHARRIN et BOUCHARD), des capsules surrénales (CHARRIN), du poumon, du foie (ROUQUÈS), du muscle (ROGER), du bouillon de viande (CHARRIN et RUFFER).

ε) L'*urine* est un poison généralement hypothermisant (expériences sur l'animal, ou cas d'anurie chez l'homme). ROGER a vu cependant qu'elle contient deux substances l'une thermogène, et l'autre hypothermisante; l'action de l'urine totale résulterait de la proportion de ces deux substances. C'est ainsi que les urines émises pendant le jour sont moins thermogènes que les urines de la nuit, et que certaines urines pathologiques sont très thermogènes, par exemple celles de la pneumonie, de l'infection pyocyanique (CHARRIN et RUFFER), de la phtisie (BOUCHARD). Une théorie élégante de ROGER rattache la fièvre à l'élimination ou à la résorption des différentes substances hyperthermisantes ou hypothermisantes de l'organisme sain ou malade : la substance thermogène volatile du sang veineux s'éliminerait par le poumon et la substance hypothermisante des urines par le rein : le froid, activant la sécrétion rénale et diminuant l'exhalation pulmonaire, augmente par là l'élimination de la substance hypothermisante et diminue celle de la substance thermogène, ce double mécanisme aboutissant à une plus grande conservation de chaleur; le mécanisme inverse se produirait lorsque l'animal est exposé à la chaleur.

2° Fièvres par auto-intoxication. — Leur pathogénie sera éclairée par tout ce que nous venons de voir sur la toxicité des organes et des sécrétions.

a. *Fièvre aseptique des blessés.* — On observe, dans certains cas de fractures non compliquées, de contusions avec ecchymoses ou avec gangrène par oblitération artérielle, une fièvre variable apparaissant peu après l'accident et pouvant durer plusieurs

jours et atteindre 39°. Ces faits ont été observés par GANGOLPHE et J. COURMONT, VOLKMANN, DEMISCH.

Pour expliquer cette forme de fièvre on a invoqué d'abord une infection accompagnant la blessure ; il se peut que dans certains cas on puisse en effet incriminer une localisation septique au point traumatisé alors même qu'il n'y a pas de porte d'entrée par blessure extérieure.

Mais la pathogénie la plus fréquente est celle qui a été soutenue à l'aide d'expériences très précises par GANGOLPHE et J. COURMONT. Les gangrènes aseptiques par oblitération artérielle spontanées ou expérimentales s'accompagnent d'une fièvre qui suit exactement le processus de nécrose aseptique des tissus. La nécrose testiculaire produite chez le bélier par l'opération du bistournage est incontestablement aseptique ; cependant elle peut produire de la fièvre si l'on favorise la résorption sanguine des produits nécrosés ; c'est ce qu'a fait M. J. COURMONT en liant en masse le cordon et ses enveloppes et en rétablissant plus tard la circulation lorsque la nécrose est produite ; on observe alors une hyperthermie considérable au moment où l'ablation de la ligature permet la résorption des produits de nécrose, alors que dans l'opération ordinaire du bistournage la fièvre ne se produit pas (CHAUVEAU). Ces faits et ces expériences montrent donc que, suivant la théorie de J. COURMONT, les cellules mortes, nécrosées sous l'influence des traumatismes, de l'oblitération artérielle, etc., sécrètent des produits toxiques dont la résorption entraîne la fièvre. Il s'agit donc réellement d'une fièvre aseptique d'origine cellulaire. M. PILLON a soutenu une théorie analogue rattachant la fièvre aseptique à la sécrétion des globules blancs contenus dans les liquides extravasés, et il a vu que l'injection de leucocytes vivants à un lapin lui donne la fièvre ; ce n'est qu'un cas particulier de la toxicité générale des tissus des cellules et de leurs produits, même normaux, de sécrétion.

b. *Fièvres des maladies par auto-intoxication.* — La *fièvre goutteuse* a été étudiée par M. BOUCHARD dès 1867 ; pour lui il s'agit d'un processus à peu près constant au moment de l'accès de goutte et d'une importance très grande au point de vue de la terminaison de l'accès, car cette fièvre aurait pour résultat d'aider à

la combustion, à l'élimination de l'acide urique et des corps de la même série en excès chez les goutteux.

Dans la *chlorose* MM. Lépine (1876) H. Mollière (1882), Leclerc (1885) ont attiré l'attention sur les formes fébriles. Ces anémies, considérées en général comme dues à une cause non infectieuse, s'accompagnent souvent d'un état fébrile, généralement peu intense, mais pouvant parfois atteindre et dépasser 39° et présenter même le type inverse; cette fièvre disparait quand la maladie est guérie. On a invoqué bien des causes; les deux plus vraisemblables sont: l'auto-intoxication par constipation si fréquente dans la chlorose, invoquée par Potain; et l'intoxication par les produits de destruction globulaire très abondants dans cette anémie (Ughetti). Enfin il faut se méfier des fausses chloroses qui ne sont que des anémies coïncidant par exemple avec la tuberculose latente, et où la fièvre trouve une explication toute simple.

Dans l'*urémie*, l'hypothermie est de règle, mais on observe aussi l'hyperthermie (Moussous, Bouveret, Chantemesse et Tennesson); il y a peut-être dans ces cas prédominance de la substance hyperthermisante de l'urine de Roger. Il faut se méfier aussi des infections latentes dont la fréquence est si grande au cours des intoxications.

On peut encore signaler la *fièvre du goitre exophtalmique* spécialement étudiée par MM. Renaut et Bertoye, apparaissant soit pour des causes émotionnelles, soit sans cause connue.

§ 4. — Fièvres infectieuses

Les infections sont les causes les plus fréquentes de la fièvre: on a même souvent la fâcheuse habitude de confondre la notion de *fièvre* et de *fièvre infectieuse* comme si fièvres et infections étaient synonymes: or nous savons que la fièvre est fréquente en dehors de l'infection et que l'infection peut évoluer sans fièvre.

Il est inutile d'énumérer ici les fièvres dues aux infections, d'indiquer les différentes courbes thermiques et d'insister sur l'importance diagnostique et pronostique de ceux-ci.

La pathogénie des fièvres infectieuses a été attribuée successivement depuis Pasteur au microbe lui-même puis à ses toxines.

1° **Rôle des microbes**. — On a pensé pendant longtemps que c'étaient les bactéries elles-mêmes qui produisaient la fièvre. Gamaléia, Ughetti ont soutenu cette théorie par des arguments actuellement sans valeur. Il paraît certain cependant que les microbes peuvent produire la fièvre par eux-mêmes : une culture stérilisée par la chaleur, mais complète, est plus thermogène qu'une culture filtrée (Charrin et Ruffer) ; les microbes tués et lavés pour les dépouiller de leurs toxines solubles produisent la fièvre (Bouchard). Le microbe vivant doit aussi agir non seulement par sa présence, mais par son action directe sur les organes producteurs ou régulateurs de la chaleur animale; c'est souvent par les lésions produites qu'il agit sur ces organes : lésions du foie, lésions du système nerveux, etc... Il produit certainement aussi, par son action sur les cellules, des substances pyrétogènes secondaires, analogues aux toxines, mais d'origine cellulaire. Lorsque les microbes sont tués, ils peuvent encore agir de même; ou bien les corps microbiens se comportent à la façon de véritables toxines (endotoxines, voir Ire partie).

2° **Rôle des toxines**. — Les microbes produisent la fièvre surtout par leurs toxines : comme le dit M. Bouchard, la maladie n'est fébrile que parce qu'elle est toxique. Depuis longtemps on avait obtenu la fièvre en injectant à des animaux des liquides septiques du pus (Billroth, O. Weber). Chauveau produisait de même la fièvre par injection de liquides putrides stérilisés. Mais dans ces expériences on injectait à la fois des microbes, des toxines, et des produits d'origine cellulaire. Sérafini, Gamaléia produisirent la fièvre en inoculant des cultures complètes (microbes et toxines) de certaines bactéries. Mais la démonstration complète du rôle pyrétogène des toxines fut donnée en 1889 par Charrin et Ruffer. Ces auteurs, employant uniquement des cultures filtrées de bacilles pyocyaniques, et se mettant à l'abri des causes d'erreurs telles que le

seaux périphériques car les deux toxines employées ont précisément un effet inverse en ce point de vue et ont produit pourtant le même résultat thermique. La diminution de la perte de chaleur dans la fièvre semble bien établie, au moins pour certains cas ; mais il est probable que les conditions doivent varier selon la nature de la fièvre et la maladie en cause.

3° Modifications anatomiques dans les fièvres. — Les différents organes des tissus sont presque tous profondément modifiés. Les tissus musculaires et graisseux sont ceux qui fournissent les principaux matériaux de destruction pendant la fièvre, l'albumine du muscle aboutissant à l'élimination azotée et aux matières extractives, la graisse fournissant à l'élimination pulmonaire l'acide carbonique. La graisse disparaît purement et simplement, ou bien on la voit aussi se substituer aux éléments nobles; en effet, les muscles subissent diverses dégénérescences, mais seule la transformation granulo-graisseuse paraît être attribuable à l'hyperthermie Les autres modifications (coagulation de la myosine), ne se peuvent produire qu'expérimentalement à des températures plus élevées que celles des fièvres chez l'homme. Il est possible toutefois que ce soit à un début de transformation des albumines des muscles et des parenchymes que soit due la mort dans la fièvre.

Les lésions viscérales ne sont plus attribuées uniquement à l'élévation de température comme le voulait Liebermeister ; l'action des toxiques, des microbes est plus importante que la fièvre elle-même. On ne peut donc que difficilement faire la part des différentes causes. Les congestions, les dégénérescences des divers organes sont d'ailleurs tellement variables qu'il est difficile de les attribuer uniquement à la fièvre.

On pourrait passer en revue tous les organes et énumérer les lésions les plus variées au cours des fièvres mais cela n'aurait qu'un intérêt fort accessoire si l'on ne rattachait chaque processus à sa cause spéciale.

Les altérations du sang ont été spécialement étudiées dans les fièvres. La destruction globulaire, l'anémie consécutive et la diminution de capacité respiratoire du sang sont des phéno-

moins pour les fièvres infectieuses, car l'hyperthermie produite par exemple par le coup de chaleur est mieux supportée, et on a signalé dans ces cas des guérisons après 41°6, 42°6 et même 43°6. On voit que les dangers de l'hyperthermie dépendent naturellement de la cause de celle-ci et de l'état antérieur de santé ou de maladie du sujet.

3° Des lésions de l'hyperthermie. — A l'autopsie des animaux signalés plus haut, on observe : des ecchymoses multiples des séreuses, du poumon, de l'intestin (il y a parfois des hémorragies intestinales chez les animaux surchauffés revenus à la santé) ; de la congestion des viscères ; un sang noir. La rigidité cadavérique est rapide et pour certains auteurs serait cause de la mort (coagulation myocardique, Cl. Bernard). Pour d'autres la mort serait produite par l'influence de la chaleur sur le système nerveux du cœur, ou par l'intoxication produite par les altérations viscérales.

On a observé la dégénérescence vitreuse des muscles (Zenker) et la dégénérescence graisseuse des viscères ; en effet la fibrine commence à s'altérer à 42°-43°. M. Bouchard a produit la dégénérescence graisseuse chez les chiens surchauffés. Mais dans tous ces cas les températures produites sont supérieures à celles des maladies. De même, pour le système nerveux, les lésions obtenues par Goldscheider et Flatau, Marinesco, n'ont été obtenues qu'avec des températures extrêmes 45-47°.

Il n'y a que dans le coup de chaleur des soldats ou des animaux exposés au soleil avec ou sans fatigue musculaire qu'on ait pu rechercher les lésions produites par la seule hyperthermie. Ces lésions sont celles de l'hyperthermie expérimentale.

4° De la nutrition dans l'hyperthermie simple. — Elle est différente de ce que nous verrons dans les maladies fébriles. Elle est caractérisée en effet par une augmentation de la consommation d'oxygène, de l'excrétion d'acide carbonique et de l'urée ; il y a donc augmentation des combustions parallèle à l'élévation de la température. Il semble bien que dans l'hyperthermie le premier phénomène est l'oxydation. Nous verrons

sons microbiens dont les actions sont très différentes, les uns étant vaso-dilatateurs (ectasine de BOUCHARD) les autres étant vaso-constricteurs (anectasine de BOUCHARD). CHARRIN et P. TEISSIER ont pu augmenter la pression de 2 à 3 centimètres dans la tuberculose à l'aide des toxines pyocyaniques. De plus, les différentes substances toxiques formées par l'organisme fébrile, celles qui proviennent des altérations glandulaires des organes agissant sur la tension (glandes thyroïdes ou surrénales), viennent aussi modifier cette tension avec des complications dont la cause nous échappe souvent.

b. *Leucolyse produite par l'hyperthermie expérimentale.* — Lorsqu'on fait des prises de sang chez les cobayes mis à l'étuve à une température de 41°, on constate que les globules rouges ne sont pas altérés. Au contraire, dès que la température des cobayes atteint 42°, le chiffre des leucocytes polynucléaires et des grands mononucléaires diminue progressivement en même temps qu'apparaissent, en proportion anormale, des cellules éosinophiles ou amphophiles. Seuls les leucocytes mononucléaires ne sont pas modifiés dans leur nombre. A la mort de l'animal, la numération dénote une diminution globale des leucocytes qui sont, en moyenne, deux fois moins nombreux qu'avant l'expérience. La perte de l'équilibre thermique a entraîné celle de l'équilibre leucocytaire. Chez les animaux déjà malades (tuberculose), en état d'inanition ou intoxiqués par des toxines microbiennes ou des poisons méthémoglobinisants, la mort par la chaleur est plus rapide et la leucolyse plus intense.

Chez les animaux qui survivent lorsqu'on les retire assez tôt de l'étuve, le sang renferme, le lendemain, un assez grand nombre de macrophages attirés par la présence des cadavres leucocytaires.

La proportion anormale des cellules acidophiles est peut-être en rapport avec le rôle que, d'après ERLICH, ces cellules jouent dans l'intoxication. M. VINCENT a constaté, du reste, que l'injection du sang des cobayes morts d'hyperthermie à des cobayes âgés de quelques jours détermine la cachexie et la mort de ces derniers, sans lésion ni infection. Le sang était donc toxique.

La leucolyse produite par l'hyperthermie pourrait être utilisée

pour mettre en liberté, dans le plasma sanguin, les alexines et les anticorps leucocytaires chez les cobayes expérimentalement infectés et immunisés.

c. *Troubles de sécrétion.* — La fièvre diminue presque toutes les sécrétions : salive, suc gastrique, bile. La sueur est tantôt augmentée, tantot diminuée. Normalement la sudation a un certain rapport avec la température centrale et l'exercice musculaire ; d'après M. Bouchard elle se produit après douze à treize minutes d'exercice musculaire très actif et lorsque la température centrale s'élève de près d'un demi-degré. Lorsqu'il y a frisson, la sueur apparaît en général après lui. Certaines maladies s'accompagnent de sueurs abondantes, même lorsque la fièvre n'est pas très élevée : rhumatisme articulaire aigu, choléra, etc. On sait que certaines toxines comme la malléine provoquent la sudation chez le cheval, le chat, quelques minutes après son injection et avant l'élévation de la température ; l'hyperthermie ne saurait donc être regardée comme la seule cause de la sudation ; il faut tenir compte de l'action des poisons sur le système nerveux régulateur des glandes sudorales : après section du sciatique l'expérience avec la malléine ne produit plus de sueur dans ce membre énervé (Cadiot et Roger).

Nous n'insisterons pas sur les troubles de sécrétion rénale qui sont dus, moins à la fièvre en elle-même (quoique l'hyperthermie puisse agir à la fois sur les cellules rénales et sur le système nerveux régulateur de cette sécrétion), qu'à l'action des matières éliminées, et des toxines sur l'appareil de sécrétion urinaire.

d. *Frisson.* — Bien que non constant dans la fièvre et bien que n'étant pas le symptôme initial de celle-ci le frisson offre une importance à la fois clinique et physiologique. Les principaux éléments du frisson sont la sensation de froid, la vasoconstriction périphérique et le tremblement musculaire ; tout cela peut être réalisé en dehors de la fièvre.

On distingue le *frisson psychique* déterminé par la peur, le *frisson réflexe* par action du froid sur la peau, le *frisson dû à l'action du sang refroidi sur les centres nerveux*, et enfin le *frisson fébrile*.

Le *frisson réflexe* dû au froid extérieur et le frisson par refroidissement des centres sont des phénomènes de défense contre le froid. Par exemple lorsqu'un alcoolique dans le coma reste exposé au froid, il y a hypothermie à la fois par réfrigération externe et par ralentissement des combustions internes dû à l'alcool; la température centrale s'abaisse alors d'une façon inouïe (jusqu'à + 26°) ; pendant ce temps, le frisson d'origine centrale peut survenir pour s'opposer au refroidissement général ; le frisson relève en effet un peu la température et le sujet cesse de se refroidir à partir de ce moment. L'élévation de température produite par le frisson provient de la trémulation musculaire accompagnant une vaso-constriction périphérique qui diminue d'ailleurs la déperdition.

Le frisson fébrile au contraire ne semble pas être un effort contre le refroidissement car il accompagne presque toujours une augmentation de la température centrale ; il semble qu'il y ait là une déviation du processus physiologique normal de défense et que le frisson contribue au contraire à augmenter une température déjà élevée. Pour M. Bouchard ce n'est pas la fièvre qui cause le frisson. Celui-ci serait dû dans les maladies infectieuses à des toxines spéciales agissant sur les centres et pouvant être différentes de celles que produisent la fievre.

CHAPITRE III

DE L'HYPOTHERMIE

On est habitué à ne regarder comme manifestation pathologique que les manifestations hyperthermiques. Cependant les cas cliniques où se manifeste l'hypothermie sont des plus importants au point de vue du pronostic, et la physiologie pathologique de ce syndrome conduit à des données fort utiles.

§ 1. — De l'hypothermie en général

Ce sont surtout les travaux de Wunderlich, Lorrain, Charcot, Peter, Jaccoud, Hutinel qui ont éclairé la question au point de vue clinique (voir surtout la thèse d'agrégation d'Hutinel sur Les *Températures basses centrales*, Paris, 1880).

Ce syndrome est beaucoup plus important et beaucoup plus fréquent qu'on ne croit. On peut le définir : « l'abaissement de la température au-dessous de la normale ».

On peut distinguer l'*hypothermie centrale* et l'*hypothermie périphérique*. — Les *températures centrales* peuvent s'abaisser d'après Wunderlich : à des températures subnormales, à une hypothermie modérée, à l'algidité avec température à 35 et 33°. Le minimum de température compatible avec la vie est beaucoup plus bas qu'on ne le croirait. Wunderlich disait qu'au-dessous de 33°,5 la mort était fatale ; il n'en est rien, on a constaté comme chiffre de température compatible avec la survie : 33° (pneumonie des enfants), 28° (Lépine, cas de refroidissement) et 26° (Peter). Naturellement, comme symptôme concomitant, on a un abaissement parallèle du chiffre du pouls, de la respiration et un véritable collapsus général. — La *température de la peau*

peut s'abaisser à des degrés extrêmement bas avant ou après le début de l'hypothermie centrale. Les cas les plus nets d'hypothermie périphérique sont ceux des maladies dites algides telles que le choléra ou certaines formes d'impaludisme. Nous ne parlons naturellement pas du simple refroidissement périphérique soit passager, soit durable, mais d'importance beaucoup moindre tenant simplement un abaissement de la température extérieure ou encore à de simples troubles vaso-moteurs. Cette hypothermie périphérique a d'ailleurs été très peu étudiée par les moyens de précision (thermomètre ou calorimètre). Elle peut être purement *locale* (troubles vaso-moteurs de la maladie de Raynaud, par refroidissement extérieur); ou bien *généralisée* et alors avec troubles du pouls, de la respiration, de la calorification générale et le plus souvent avec hypothermie centrale.

La première question à résoudre serait de savoir quels sont les rapports entre l'hypothermie centrale et l'hypothermie périphérique, et si l'hypothermie en général est due à un manque de production de chaleur interne ou à une exagération du pouvoir émissif de la peau; mais il faudrait des études très précises des deux températures centrale et périphérique faites au calorimètre pour aboutir à une solution précise. Ceci n'a été tenté que dans certaines hypothermies expérimentales (toxine diphtérique ou tétanique, voir plus loin).

Nous verrons plus loin, à propos de l'hypothermie causée par l'injection à fortes doses de toxine diphtérique, que cette hypothermie ne se produit pas si les animaux sont conservés dans un local chaud, et s'accuse rapidement au contraire, si les animaux sont exposés au froid (voir fig. 113, p. 1017). Plus les animaux sont petits, plus la déperdition de chaleur, la radiation, est intense.

En clinique il n'est guère de moyen de mesurer les rapports entre la chaleur produite et la chaleur rayonnée. Cependant M. Grasset a publié un procédé très simple pour essayer de calculer ce rapport et pour tenir compte dans l'appréciation d'une température du pouvoir émissif de la peau. Ce procédé serait à appliquer aux différents cas cliniques d'hypothermie.

Quoi qu'il en soit on peut diviser les hypothermies au point de

vue clinique d'après leurs causes de la façon suivante : 1° *par refroidissement et par inanition ;* 2° *dans les maladies chroniques ;* 3° *dans les maladies infectieuses aiguës ;* 4° *dans les intoxications,* 5° *dans les maladies ou les traumatismes du système nerveux.*

§ 2. — Étiologie et pathogénie cliniques de l'hypothermie

1° De l'hypothermie par refroidissement et par inanition. — Lorsqu'un sujet est soumis à l'inanition complète il y a un léger abaissement de sa température centrale moyenne ; mais il n'y a d'hypothermie considérable qu'aux approches de la mort lorsque ses réserves productrices de glycogène sont épuisées ; jusqu'à ce moment la chaleur suffisante est produite par la combustion des réserves (voir : inanition).

Le refroidissement extérieur agissant sur des sujets inanitiés ou intoxiqués (coma alcoolique) peut produire une hypothermie considérable. Nous avons vu dans le service de M. Lépine, un alcoolique qui après une nuit passée dehors dans le coma, par un froid de plusieurs degrés au-dessous de 0°, présenta une température centrale de + 28° et se rétablit cependant.

Toutes les fois que pour une cause accidentelle (inanition, intoxication), ou personnelle (âge, vieillards ou jeunes enfants), la régulation thermique est entravée, l'action du froid peut amener l'hypothermie.

On sait que les animaux vernis meurent rapidement (Fourcault) avec une hypothermie centrale considérable jusqu'à + 25° et + 26° (Valentin, Bequerel, Breschet). Cet abaissement est corrélatif d'une augmentation considérable du rayonnement calorifique de l'animal (d'Arsonval, Laulanié) et d'une augmentation considérable parallèle de la consommation d'oxygène. Il semble que l'animal perdant beaucoup trop de chaleur par suite du vernissage gaspille rapidement ses réserves et arrive bientôt à l'état d'un animal aux dernières périodes de l'inanition ; les animaux vernis meurent, non de froid, mais d'inanition, et l'hypothermie terminale semble due à cette dernière (Morat et Doyon).

2° De l'hypothermie dans les maladies chroniques. — En général l'hypothermie n'apparaît guère qu'à un stade avancé des maladies chroniques. Certaines formes d'aliénation mentale en montrent des exemples très connus. Pendant la phase de dépression de la mélancolie, de la manie, la température tend à s'abaisser progressivement, se maintenant parfois longtemps autour de 35° avec ou sans ascension brusque autour de 37,5 ou 38°. Dans l'idiotie congénitale ou acquise, dans le myxœdème, on note des abaissements considérables, 35° et même 33°,8 (Thibierge). On constate des faits analogues dans les vésanies avec dépression qui succèdent à certaines maladies infectieuses telles que la fièvre typhoïde : Mathieu a vu la température s'abaisser dans ce cas au-dessous de 36°.

Le plus souvent l'hypothermie des maladies chroniques survient surtout par des complications : vomissements incoercibles (Mathieu) fermentations putrides intestinales (Bouchard), accidents comateux d'auto-intoxication (coma dyspeptique, coma diabétique) ; hémorragie des cirrhoses du foie, pneumo-thorax de la tuberculose pulmonaire, etc.

La période terminale des maladies chroniques étant amenée presque toujours par l'inanition ou l'auto-intoxication, s'accompagne le plus souvent d'hypothermie. Sans parler de la période préagonique de ces différentes maladies, où la température peut baisser jusqu'à 34°,4, l'hypothermie peut se-voir à des degrés divers à la période ultime des maladies digestives avec inanition (cancer de l'œsophage, de l'estomac, etc.), ou des différentes maladies organiques qui se terminent par urémie, asystolie, asphyxie lente.

3° De l'hypothermie dans les maladies infectieuses. — C'est le cas en apparence le plus paradoxal puisque ces maladies sont généralement fébriles ; mais les mêmes perturbations qui amènent la fièvre peuvent amener l'hypothermie.

a. *Hypothermie de la convalescence.* — Elle est à peu près constante dans la convalescence des maladies aiguës fébriles et a été observée par Wunderlich, Jaccoud, Charcot, Hutinel, Chavot. Elle est plus accusée chez les adultes et les vieillards.

On a vu jusqu'à 33°,5 dans les maladies telles que la fièvre typhoïde, la pneumonie, l'érysipèle, le rhumatisme aigu ; elle a été notée par OBERMEYER à la fin des crises de typhus récurrent (jusqu'à 33°,7) ; elle est plus rare dans la scarlatine, la variole et la rougeole.

Cet abaissement normal de la température à la terminaison des maladies aiguës doit être bien connu car il est comme la signature de la convalescence, constitue un phénomène de bon augure et fait partie en somme de l'ensemble des *phénomènes critiques* qui marquent cette convalescence.

Il faut en distinguer les hypothermies excessives qui surviennent à la guérison de la pneumonie des vieillards et de la broncho-pneumonie des enfants et qui sont plutôt des formes d'algidité survenant chez un organisme épuisé par la maladie. Dans ce cas l'hypothermie centrale et périphérique s'accompagnera de phénomènes graves de collapsus qui distingueront facilement cette forme d'hypothermie de la forme habituelle et salutaire de la convalescence.

b. *Hypothermie et algidité habituelles au cours de certaines maladies.* — Tout autre est la signification de l'hypothermie survenant d'une façon habituelle non plus à la fin mais *dans le cours* de certaines infections.

Dans *le choléra*, la période d'algidité est bien connue et presque constante : la température périphérique peut s'abaisser jusqu'à 10° ou 12° ; quant à la température centrale elle est élevée dans la période algide et variable dans la période dite de réaction (LORRAIN). Il y a donc dissociation entre les températures centrale et périphérique. A la période de réaction qui succède à celle d'algidité la peau devient chaude, alors que la température centrale peut rester élevée ou au contraire s'abaisser ; dans ce dernier cas le pronostic est plus réservé que lorsqu'il y a à la fois augmentation des températures centrale et périphérique. On peut observer des phénomènes du même ordre dans la dysenterie.

Dans le *paludisme aigu*, certaines formes pernicieuses s'accompagnent d'hypothermie et l'on a distingué les formes cholériques, les formes algides, dont le nom seul indique l'abaissement considérable de la température centrale.

Dans certaines maladies aiguës l'hypothermie existe mais plus rarement : dans la phtisie aiguë, dans la pneumonie de l'enfant et du vieillard. L'hypothermie durable au cours de certaines infections aiguës peut durer jusqu'à la mort lorsque l'infection est telle que la maladie s'arrête pour ainsi dire à la première période ; c'est ce que l'on voit dans le choléra, dans certaines septicémies foudroyantes où les malades meurent dans le fris-

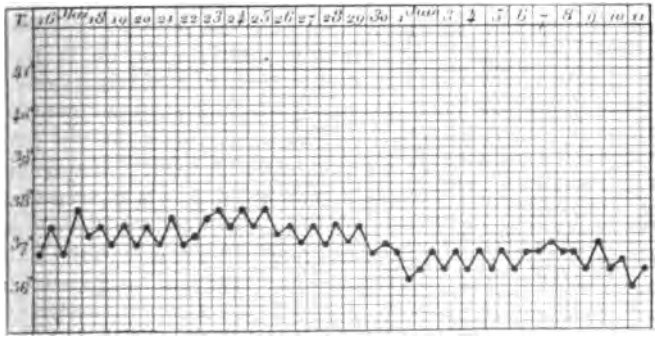


Fig. 109.
Courbe de fièvre typhoïde apyrétique (Thèse d'Ortiz, p. 72).

son (Billroth, Weber, Charcot). La pneumonie des enfants et des vieillards s'accompagne souvent de mort dans l'hypothermie.

Enfin il est des maladies infantiles très graves caractérisées précisément par une hypothermie durable jusqu'à la mort : c'est la broncho-pneumonie des athrepsiques (Parrot, Hutinel) et l'infection avec sclérème des nouveau-nés (Roger).

c. *Formes hypothermiques de certaines infections ; pyrexies apyrétiques.* — Potain, M. J. Teissier ont mis en évidence des formes singulières de maladies habituellement fébriles et qui évoluent anormalement avec absence complète d'élévation thermique et même avec abaissement de la température. On les observe dans la fièvre typhoïde, le paludisme, la grippe, la pneumonie. Le tracé de la température est fort curieux et se fait pour ainsi dire en sens inverse ; le tracé des températures quo-

tidiennes s'abaisse au lieu de monter ; l'hypothermie est alors marquée surtout à la période d'état, puis la température remonte progressivement pour aboutir à la normale de bas en haut au lieu que ce soit de haut en bas, au moment de la guérison.

Ces faits, très intéressants, montrent que les mêmes causes qui produisent le plus souvent de la fièvre, peuvent aboutir au processus inverse pour des raisons accidentelles d'état du virus ou du terrain.

d. *Hypothermie accidentelle des maladies fébriles due à une complication.* — Les faits de ce genre sont des plus importants en pratique, car l'hypothermie qui survient alors brusquement en pleine période fébrile est une indication précieuse pour le diagnostic de la complication éventuelle. Les faits les plus typiques se passent au cours de la *fièvre typhoïde*. L'*hémorragie intestinale* s'accompagne d'une chute brusque de la température (hypothermie par anémie aiguë). La *perforation intestinale* et la *péritonite aiguë* s'accompagnent également d'hypothermie. Mais l'examen des tracés est très instructif pour faire diagnostiquer par lui-même laquelle des deux complications est survenue. Dans l'hémorragie, le tracé thermique, après une chute brusque, remonte rapidement à son niveau antérieur ou même au-dessus, car l'hémorragie intestinale de la fièvre typhoïde s'accompagne souvent d'hyperinfection ; au contraire dans la péritonite par perforation, souvent difficile à diagnostiquer dans les formes latentes et sans réaction péritonéale, l'abaissement thermique persiste, souvent d'ailleurs jusqu'à la mort, et constitue un précieux appoint pour le diagnostic. La *myocardite* s'accompagne souvent également d'hypothermie, soit dans la fièvre typhoïde, soit dans d'autres maladies. Charcot a noté que dans la *pneumonie des vieillards* l'hypothermie classique est souvent due à une *endo-péricardite*.

Enfin il est des cas où il faut incriminer la *médication* comme causes d'un abaissement exagéré de température au cours de fièvres surtout chez les sujets nerveux (antipyrétiques, bains froids). M. Bouchard a noté de l'hypothermie après l'administration d'un gramme de quinine ; M. Bondet a noté 36° à la suite d'administration de bains trop froids.

L'hypothermie s'observe pour des causes à peu près analogues, dans les affections de certains organes sans que ce soit au cours d'une infection générale. Les *péritonites* s'accompagnent souvent d'hypothermie et de collapsus : péritonites par perforation, par hernie étranglée, ou simple péritonite infectieuse. On peut incriminer la plaie et le choc péritonéal dans le premier cas et l'infection suraiguë dans les autres. On a dit que l'infection par les matières fécales et spécialement par le bacille coli était hypothermisante ; la réaction péritonéale est probablement la cause essentielle, liée à la virulence de l'infection et non à sa nature.

De même le *pneumo-thorax aigu* avec infection pleurale massive amène souvent une chute brusque de la température. Il en est de même de l'endo-péricardite ou de la myocardite aiguë, des angiocholites avec infection massive du foie (Hanot).

3° Hypothermies dans les intoxications. — On observe l'hypothermie dans les intoxications soit exogènes, soit endogènes.

a. *Intoxications exogènes.* — Claude Bernard a démontré que presque tous les poisons sont hypothermisants à forte dose. Un des exemples les plus courants est celui de l'alcool : Peter, M. Lépine ont démontré que l'intoxication suraiguë alcoolique s'accompagne facilement de refroidissement central et périphérique surtout s'il y a comme cause adjuvante l'abaissement de la température atmosphérique. Le cas observé par M. Lépine d'une hypothermie extraordinaire à + 28° concernait un alcoolique endormi exposé à une basse température.

Encore plus intéressante pour le médecin est l'action hypothermisante de toute la série des médicaments dits antipyrétiques. Certains médicaments ne sont hypothermisants que par accidents ou lorsqu'on a donné de trop fortes doses (tartre, stibié). D'autres au contraire sont antithermiques à faible dose (antipyrétiques, surtout gaïacol en applications cutanées et cryogénine) et conduisent facilement à l'hypothermie et au collapsus si on les emploie sans prudence (Bard).

b. *Auto-intoxications.* — Les poisons formés dans l'organisme ont très souvent la même action hypothermisante que les toxiques extérieurs, d'autant plus que leur formation s'accom-

tidiennes s'abaisse au lieu de monter ; l'hypothermie est alors marquée surtout à la période d'état, puis la température remonte progressivement pour aboutir à la normale de bas en haut au lieu que ce soit de haut en bas, au moment de la guérison.

Ces faits, très intéressants, montrent que les mêmes causes qui produisent le plus souvent de la fièvre, peuvent aboutir au processus inverse pour des raisons accidentelles d'état du virus ou du terrain.

d. *Hypothermie accidentelle des maladies fébriles due à une complication.* — Les faits de ce genre sont des plus importants en pratique, car l'hypothermie qui survient alors brusquement en pleine période fébrile est une indication précieuse pour le diagnostic de la complication éventuelle. Les faits les plus typiques se passent au cours de la *fièvre typhoïde*. L'*hémorragie intestinale* s'accompagne d'une chute brusque de la température (hypothermie par anémie aiguë). La *perforation intestinale* et la *péritonite aiguë* s'accompagnent également d'hypothermie. Mais l'examen des tracés est très instructif pour faire diagnostiquer par lui-même laquelle des deux complications est survenue. Dans l'hémorragie, le tracé thermique, après une chute brusque, remonte rapidement à son niveau antérieur ou même au-dessus, car l'hémorragie intestinale de la fièvre typhoïde s'accompagne souvent d'hyperinfection ; au contraire dans la péritonite par perforation, souvent difficile à diagnostiquer dans les formes latentes et sans réaction péritonéale, l'abaissement thermique persiste, souvent d'ailleurs jusqu'à la mort, et constitue un précieux appoint pour le diagnostic. La *myocardite* s'accompagne souvent également d'hypothermie, soit dans la fièvre typhoïde, soit dans d'autres maladies. Charcot a noté que dans la *pneumonie des vieillards* l'hypothermie classique est souvent due à une *endo-péricardite*.

Enfin il est des cas où il faut incriminer la *médication* comme causes d'un abaissement exagéré de température au cours des fièvres surtout chez les sujets nerveux (antipyrétiques, bains froids). M. Bouchard a noté de l'hypothermie après l'administration d'un gramme de quinine ; M. Bondet a noté 36° à la suite d'administration de bains trop froids.

a. *Maladies des centres nerveux.* — CHARCOT, BOURNEVILLE ont rendu classique la notion de l'hypothermie au début de l'apoplexie par hémorragie cérébrale; M. LÉPINE l'a notée dans l'hémorragie méningée. L'apoplexie s'accompagne d'abord d'une hypothermie de 1° à 1°5 pendant une à deux heures après l'ictus; puis la température remonte au-dessus de la normale. DURET a observé soigneusement la courbe thermique dans la commotion ou dans la compression cérébrales rapides; dans la commotion cérébrale, la température d'abord élevée (autour de 40°) peut s'abaisser jusqu'à 34°, pour remonter ensuite assez rapidement; dans la compression cérébrale rapide. DURET a noté des températures extrêmement basses. L'hypothermie s'observe de même dans les attaques épileptiformes, dans la méningite tuberculeuse, etc.

b. *Hypothermie par réflexe.* — Toutes les causes d'irritation brusque et violente du système sympathique viscéral et notamment des séreuses produit un choc qui s'accompagne presque constamment d'hypothermie. On l'observe dans les traumatismes et les opérations sur le péritoine (perforation intestinale. étranglement interne, occlusion intestinale, laparotomie, blessure de l'intestin) dans le pneumo-thorax aigu, etc.

§ 3. — MÉCANISME PATHOGÉNIQUE DE L'HYPOTHERMIE

Au point de vue purement physiologique l'hypothermie dépend d'un trouble de la thermogenèse tel que l'équilibre habituel entre la production et la déperdition de chaleur et rompu en faveur de celle-ci. L'hypothermie peut donc dépendre : soit d'un *défaut de production de chaleur* (inanition, insuffisance du foie, insuffisance de la circulation, insuffisance de la régulation nerveuse; soit d'une *déperdition exagérée* (refroidissement extérieur, troubles de la régulation nerveuse par la peau, les réflexes, les centres régulateurs). Mais au lieu de suivre cette division purement théorique il est préférable de reprendre la division clinique et de voir comment, dans chaque catégorie d'hypothermie,

se produit celle-ci. Pour aller du simple au composé nous étudierons successivement : 1° les hypothermies nerveuses ; 2° les hypothermies toxiques plus compliquées ; 3° enfin les hypothermies d'origine infectieuse dont la pathogénie montre le rôle du sujet, et celui de la nature et de la virulence des agents infectieux.

1° Hypothermies nerveuses. — Il s'agit toujours dans ce cas d'un trouble de la régulation, mais associé parfois à un ralentissement de la production de chaleur. Une lésion ou une commotion des centres les inhibe, et il y a surtout diminution de la régulation périphérique. D'autres fois le point de départ est réflexe et périphérique (lésions des séreuses, du symphatique abdominal, etc.) et c'est l'excitation centripète qui est troublée Dans tous les cas de choc, il y a refroidissement périphérique et augmentation du rayonnement de la température ; quelquefois celle-ci se fait par d'abondantes sueurs qui augmentent le refroidissement ; mais comme l'hypothermie dans les cas de choc s'accompagne presque toujours d'état syncopal et de ralentissement de la circulation avec vaso-contriction périphérique, il faut faire une part dans l'abaissement thermique à la diminution de la circulation et à la moindre production de chaleur. En général les hypothermies nerveuses ne sont pas durables et la courbe thermique subit de grandes oscillations ; c'est que l'excitation ou l'inhibition nerveuse s'épuise vite et les réactions inverses peuvent se succéder rapidement. Il faut faire une part importante à la susceptibilité individuelle et surtout à l'intensité de l'excitation : les excitations normales périphériques aboutissent à la régulation thermique : les excitations exagérées (centrales ou périphériques) donnent souvent de l'hypothermie : enfin la période de réaction amene souvent au contraire de l'hyperthermie.

2° Hypothermies toxiques. — Pour celles-ci, le mécanisme est déjà plus compliqué, car l'action du poison peut porter sur le systeme nerveux ou sur les organes producteurs de chaleur. Nous avons vu que tous les poisons sont hypo-

thermisants à très forte dose ; l'action est certainement complexe, tantôt nerveuse, tantôt hépatique ou circulatoire. Le tartre stibié amène l'hypothermie surtout par dépression de la circulation ; le phosphore agit surtout en supprimant le foie, organe producteur du glycogène et indispensable à la chaleur animale.

A part ces cas où les doses massives du toxique agissent sur le système nerveux ou sur les organes plus par la quantité que par la nature du poison, on peut dire qu'il y a des substances hyperthermisantes et d'autres hypothermisantes. Dans l'urémie aiguë Bouchard a pu isoler, dans ses expériences sur la toxicité urinaire, des substances qui élèvent la température et d'autres qui abaissent au contraire celle-ci. Dans certains états d'auto-intoxication, l'action des poisons produits se porte sur un terrain déjà en état d'hypothermie, par exemple dans le diabète. Charrin et Carnot ont étudié au calorimètre l'action de certains poisons tel que la bile ou l'ammoniaque pouvant déterminer le coma. Parmi les hypothermies toxiques, celles dont le mécanisme serait le plus intéressant à connaître sont les *hypothermies d'origine médicamenteuse ;* on est loin malheureusement d'être fixé sur le mode d'action de ces substances La question de susceptibilité individuelle vient d'ailleurs compliquer la question et montrer que des réactions nerveuses inverses peuvent être dues à une même substance. On a vu la quinine qui est normalement anti-pyrétique et parfois hypothermisante donner de la fièvre à certains sujets. Le rôle du système nerveux paraît essentiel dans l'action des substances anti-thermiques. Rien ne peut mieux donner une idée de la complication de ces questions que les discussions qui ont eu lieu à propos de certains médicaments produisant l'hypothermie et le collapsus par simple application cutanée, tel que le gaïacol.

Le mécanisme de l'hypothermie par les toxines montrera plus loin le *rôle capital du terrain* et la complexité d'action de ces produits suivant le sujet, la dose, la voie d'introduction.

3° Hypothermie dans les infections. — Ici le mécanisme physiologique est encore plus compliqué, et même paradoxal puisqu'il s'agit de maladies qui normalement donnent la fièvre.

Il faut étudier successivement la question des *lésions*, du *virus* lui-même et du *terrain*.

a. *Question de lésion des organes.* — L'hypothermie des maladies infectieuses est souvent due à la localisation de l'infection et à la lésion d'organes indispensables à l'équilibre thermique. L'action des lésions du système nerveux, par exemple dans la méningite, s'explique de la même façon que l'action des traumatismes des centres.

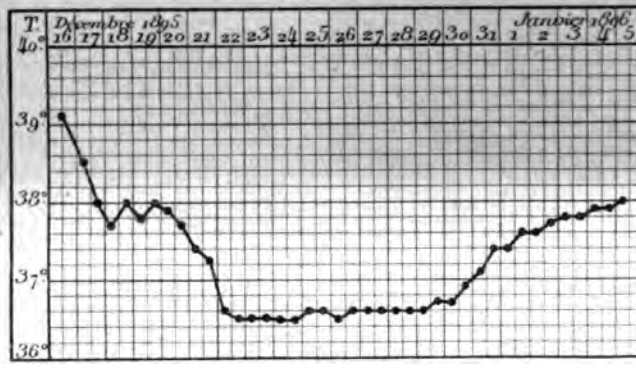


Fig. 110.
Effets hypothermisants de la toxine cholérique chez le cobaye (J. Courmont et Doyon).

Les lésions graves du foie entraînent une suppression de la fonction glycogénique indispensable à la production de chaleur. Les lésions du cœur qui entraînent l'asystolie produisent, de même que celles qui entraînent l'asphyxie pulmonaire, une diminution circulatoire et une insuffisance d'oxygénation et des échanges indispensables à la calorification. Les lésions hémorragipares peuvent entraîner l'hypothermie par anémie aiguë. Les lésions rénales peuvent produire une insuffisance de l'organe qui aboutit à une auto-intoxication urémique hypothermisante. On voit que l'infection, pouvant, comme l'intoxication d'ailleurs, toucher tous les organes, peut créer soit l'hyperthermie, soit l'hypothermie, par les mécanismes les plus divers.

b. *Question de virus et de dose.* — L'observation montre que certains virus sont hypothermisants alors que d'autres détermineraient de la fièvre. Par exemple le choléra est une maladie algide et en effet les toxines du vibrion cholérique sont hypothermisantes (Behring, Roux, J. Courmont et Doyon) comme le montre bien le tracé de la figure 110.

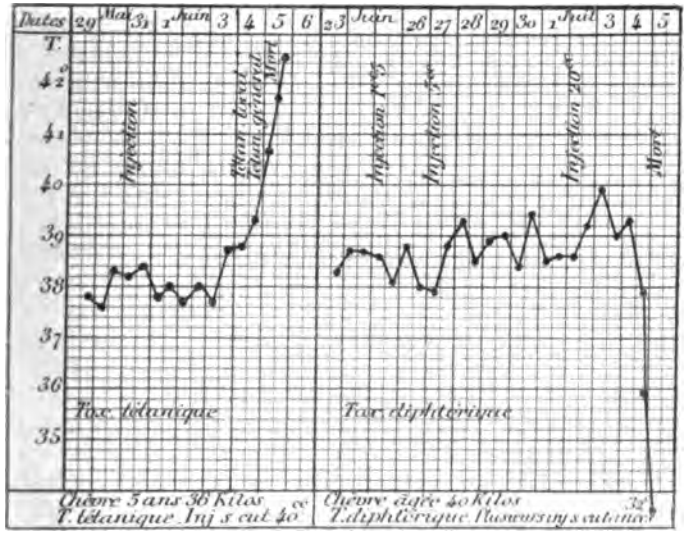


Fig. 111.

Tracés montrant que le même animal (chèvre) peut faire de l'hyperthermie ou de l'hypothermie selon la toxine inoculée. (Hyperthermie avec la toxine tétanique, hypothermie avec de la toxine diphtérique).

Expérimentalement, pour une espèce animale, certaines toxines sont hyperthermisantes alors que d'autres peuvent être hypothermisantes ; c'est ainsi que, chez la chèvre, la toxine tétanique donne la fièvre, et la toxine diphtérique l'hypothermie (J. Courmont et Péhu). Mais cela ne tient pas à la nature de la toxine, car cette même toxine diphtérique donnera de l'hyper-

thermie chez la plupart des autres animaux, et cette même toxine tétanique donnera de l'hypothermie chez la poule ou le lapin. Il faut donc tenir compte non seulement de la nature de la toxine, mais de la dose inoculée, et de la nature du terrain (espèce et âge, voir plus loin).

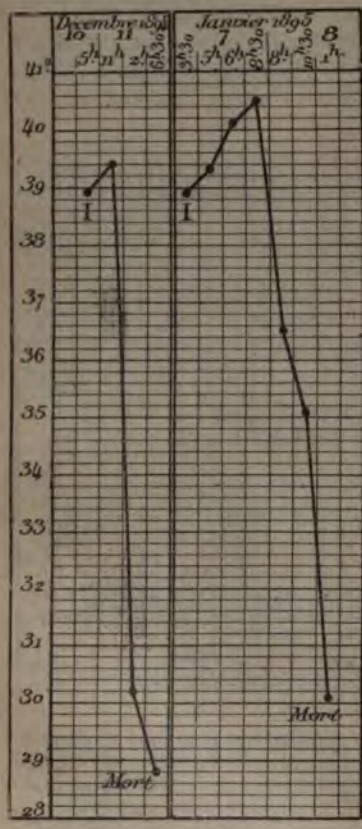


Fig. 112.

Hypothermie considérable déterminée chez le chien par de fortes doses (1cc,5) de toxine diphtérique (J. Courmont et Doyon).

On a attribué au bacille coli une action hypothermisante, dans les péritonites, perforations intestinales, etc. Pour nous il faut souvent dans ces cas faire jouer un rôle au shock nerveux et à la nature des organes infectés (séreuses), ou à la virulence de l'infection plus qu'à la nature du poison.

Mais la plupart des infections et par conséquent des virus et des toxines seraient hyperthermisants. En fait, presque tous les microbes et toutes les toxines déterminent de la fièvre par leur inoculation. Cependant nous avons vu la même infection (pneumonie) déterminer, chez l'homme, soit de la fièvre, soit de l'hypothermie.

De même, en expérimentation, on détermine avec une même toxine soit de l'hyperthermie, soit de l'hypothermie.

C'est d'abord une *question de dose* comme pour les toxiques ordinaires. Une faible dose de toxine diphtérique détermine de l'hyperthermie; une dose massive entraîne la mort de l'animal avec une hypothermie terminale souvent considérable (JULES COURMONT et DOYON; voir la figure 112).

Cette hypothermie semble due surtout à une déperdition exagérée de chaleur par rayonnement (J. COURMONT et DOYON, expériences calorimétriques d'ARLOING et LAULANIÉ). Si on inocule ensemble deux lapins avec de fortes doses de toxine diphtérique, et que l'on place l'un dans une étuve à + 35° et le second au froid à 0°, on voit le premier mourir avec une température de + 40°, et le second avec une hypothermie considérable (voir fig. 113). En somme, à la dernière période de l'infection, les animaux se comportent comme des animaux à sang froid, à température variant avec le milieu extérieur; en réalité les deux lapins ont fait de la fièvre, ont produit de la chaleur, ils en ont même tellement produit et rayonné qu'à la dernière période ils ne peuvent plus suffire à la production suffisante pour la régulation en milieu refroidi.

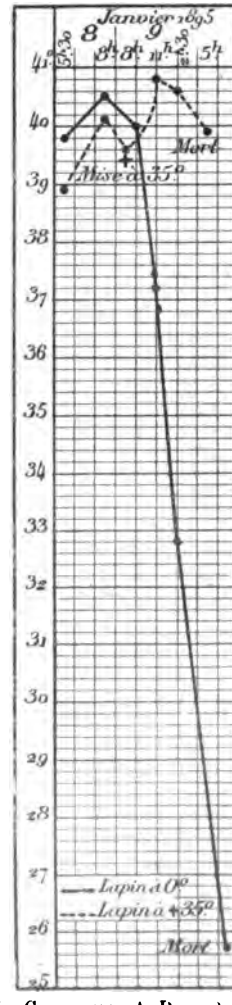


Fig. 113.

Courbes thermiques de deux lapins inoculés avec la même dose de toxine diphtérique; le tracé plein est celui du lapin exposé au froid avec hypothermie; le tracé pointillé est celui du lapin placé à l'étuve et mort avec hyperthermie (J. COURMONT et DOYON).

Il y a là quelque chose d'analogue à ce qui se passe dans l'hypothermie chez l'animal vernissé ou chez l'alcoolique exposé au froid. Dans les maladies, l'excès de virulence produit des effets de même ordre.

c. *Question de terrain (âge et espèce).* — Tout ce qui peut

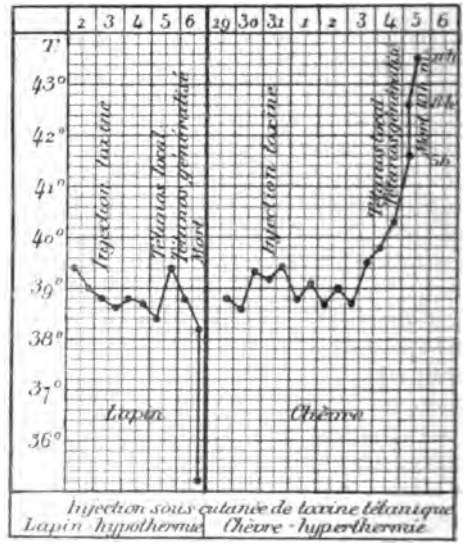


Fig. 114.

Tracé montrant que la même toxine (tétanique) produit de l'hypothermie chez le lapin et de l'hyperthermie chez la chèvre (J. Courmont et Pehu).

affaiblir l'organisme aboutit, toutes choses égales d'ailleurs à l'hypothermie au cours des infections. L'inanition prolongée, les tares antérieures, hépatiques ou rénales, la sensibilité trop grande du système nerveux facilitent l'hypothermie.

Ce rôle du terrain est prouvé par des faits d'exception et par des observations courantes. Les cas paradoxaux de fièvres hypothermiques se produisant au cours d'une épidémie classique de dothiénentérie montrent bien que le terrain peut réagir à sa

manière et parfois en sens inverse de ce qui se passe ordinairement. Dans certaines infections graves et ordinairement fébriles (pneumonie), il est classique d'observer de l'hypothermie lorsqu'elles évoluent chez un vieillard ou un enfant débilité; cela montre bien le rôle de l'affaiblissement de l'organisme dans ces réactions hypothermiques. Dans ces derniers cas tout se combine pour empêcher la production exagérée de chaleur; moindre circulation, diminution du glycogène, sensibilité plus grande du système nerveux.

Les expériences de J. Courmont et Péhu ont montré le rôle de l'âge et de l'espèce dans la production de l'hyper ou de l'hypothermie avec un même virus, par inoculation d'une même toxine. Voici leurs conclusions : la toxine tétanique, tout en reproduisant le même tableau clinique, quant aux contractures, chez les *diverses espèces animales*, exerce une influence différente sur leur température rectale, suivant l'espèce considérée (fig. 114). Pour les animaux adultes on peut dresser le tableau suivant :

Tétanos hyperthermique.	Homme. Cheval. Chèvre. Chien.	Tétanos hypothermique.	Souris. Cobaye. Lapin. Poule.

Cet abaissement ou cette élévation de la température rectale sont sensibles à partir du moment de la généralisation des contractures. L'élévation se continue en général après la mort. Il y a des oscillations chez le chien. Ces modifications de la température sont indépendantes de la porte d'entrée de la toxine. Elles se produisent identiques, que la toxine soit sécrétée dans l'organisme ou dans les milieux artificiels.

L'*âge* peut avoir une influence considérable. La jeune chèvre, le jeune chien surtout, présentent de l'hypothermie à partir de la généralisation des contractures, alors que les sujets âgés, de la même espèce réagissent par de l'hyperthermie.

§ 4. — Importance diagnostique et pronostique de l'hypothermie

Les données précédentes sont très utiles au médecin pour

faire le diagnostic de la *cause* d'une hypothermie constatée. Ce diagnostic sera facile ou difficile selon que le médecin connaîtra les antécédents et l'état antérieur du malade et selon les symptômes pathognomoniques qui accompagnent l'hypothermie.

La cause de l'hypothermie des maladies fébriles sera facile grâce à la notion des températures fébriles précédentes ou des autres symptômes infectieux : on distinguera les hypothermies passagères dues à une complication qu'il s'agira de reconnaître, et les hypothermies persistantes dues à une gravité spéciale de la maladie ou à une période spéciale de certaines affections (période algide du choléra). L'hypothermie de la convalescence sera facile à distinguer du collapsus terminal des formes graves.

Plus difficile est le diagnostic des pyrexies hypothermiques, car le paradoxe de l'abaissement de la température éloigne d'abord l'idée de fièvre. On a dans ce dernier cas trois principaux éléments de diagnostic : 1° la connaissance du milieu épidémique ; 2° les autres signes classiques de l'infection (diarrhée, taches rosées de la fièvre typhoïde) ; 3° les réactions humorales caractéristiques telles que le séro-diagnostic de Widal pour la fièvre typhoïde.

Le *pronostic* de l'hypothermie est très variable. D'après ce que nous avons vu l'hypothermie est toujours d'un fâcheux augure dans les maladies chroniques, les auto-intoxications, surtout si elle est très forte. Dans les affections du système nerveux elle est d'un pronostic très variable ; parfois indice d'une maladie mortelle (apoplexie, méningite) parfois au contraire simple épisode au cours d'un traumatisme des centres. L'hypothermie des maladies infectieuses est toujours d'un pronostic sérieux et témoigne d'une recrudescence de l'infection, d'une débilité du terrain (vieillards, cachectiques) ou d'une complication extrêmement grave. Un mot de Peter résume ce pronostic général : « *l'hypothermie est l'expression d'une vitalité réduite et l'indice d'un grand péril* ».

CHAPITRE IV

SIGNIFICATION DE LA FIÈVRE FAUT-IL LA TRAITER?

La fièvre est-elle un syndrome nuisible ou utile ? est-elle une réaction salutaire ou dangereuse ?

Pendant longtemps, depuis HIPPOCRATE, on la considéra comme une réaction *curatrice*, effort de la *nature médicatrice*, et on la respecta. Jusqu'à nos jours on continua à la regarder le plus souvent comme « un effort de la nature pour chasser un stimulant anormal ». BOERHAAVE et SYDENHAM lui attribuaient le rôle de « séparer les parties pures des parties impures », et, en 1820, FAGÉS intitulait à Montpellier sa thèse : « *Recherches pour servir à l'histoire critique et apologétique de la fièvre* ».

Mais l'*École organicienne*, éblouie, pour la fièvre comme pour tant d'autres processus, par la « riche et féconde mine du domaine de l'anatomie pathologique » (BOUILLAUD) fit table rase des théories du passé et ne considéra plus que la *lésion*, dans la fièvre ne vit que l'inflammation, et dans les deux des réactions à combattre. Avec LIEBERMEISTER la thermométrie clinique et minutieuse rendit à la fièvre son antique importance, mais on s'hypnotisa sur l'hyperthermie, et on identifia trop souvent le pronostic avec la hauteur de la courbe thermique.

Pour combattre la fièvre, cet ennemi apparent qui recevait tous les coups des pathologistes, l'ère moderne vit naître la méthode des bains froids, puis les merveilleux agents antinervins et antithermiques que sont les antipyrétiques, et bien souvent, *trop souvent*, le médecin de nos jours ne mesura la gravité de la maladie ou l'efficacité des traitements que par l'élévation ou l'abaissement d'une courbe thermométrique qu'il ne visait plus qu'à ramener à la normale.

Depuis quelques années une nouvelle réaction s'est faite, et les revues importantes de CHEINISSE, de M. LÉPINE, le rapport de M. SCHMITT (de Nancy) au Congrès de Bordeaux (1895) ont posé de nouveau la question de l'utilité de la fièvre et ont proposé des solutions éclectiques tenant compte, comme celles des anciens, du rôle souvent curateur de la fièvre.

1° Innocuité relative de la fièvre. — On a eu le grand tort de confondre souvent la fièvre avec les maladies qui la causaient et de lui attribuer des méfaits imputables seulement comme elle aux agents toxiques ou infectieux des maladies fébriles. Nous avons vu que les troubles et les lésions causés par l'hyperthermie seule ne se produisent qu'à ces hautes températures que peut amener l'expérimentation mais que réalise rarement la fièvre des maladies. De même, on a mis sur le compte de la fièvre les altérations parenchymateuses des organes, des reins, l'albuminurie, les troubles nerveux, etc., toutes choses à rattacher au microbe, au poison qui précisément occasionne en même temps la fièvre. Les cas, malheureusement rares, où l'on peut dissocier cliniquement le symptôme « hyperthermie », ou le rencontrer isolément, montrent qu'à elle seule la fièvre ne cause pas de troubles graves (fièvre nerveuse, algique, hystérique). La fièvre est parallèle aux autres symptômes morbides, mais ne les produit pas; l'hyperthermie (sauf les cas où elle est excessive ne fait qu'indiquer la gravité de l'état, mais *ne la produit pas* (BOUCHARD). Elle a une grande valeur pronostique mais non pathogénique ; *elle est témoin elle n'est pas complice*.

Les seules réactions organiques qui sont presque toujours liées étroitement à la fièvre, c'est-à-dire les troubles nutritifs, l'accélération des combustions, ne sont un danger que si elles se prolongent (fièvre consomptive) parce qu'elles amènent l'épuisement des réserves de l'organisme ; l'organisme agit dans ce cas comme les défenseurs d'une ville assiégée qui useraient toutes leurs munitions dans la lutte ; sans doute un danger se trouve dans l'épuisement des munitions, mais c'est là le fait de toute lutte, et le danger réel réside seulement dans la persistance des efforts de l'ennemi (l'agent infectieux ou toxique). Il vaut mieux, à tout

prendre, que l'organisme utilise ses munitions au lieu de désarmer tout de suite. Le rôle du clinicien sera seulement d'empêcher le gaspillage (l'excès de fièvre), mais non l'usage des réactions nutritives de défense (fièvre).

2° Dangers de l'hypothermie. — Ce qui est bien plus grave que la fièvre, c'est l'hypothermie. La clinique et l'expérimentation (voir plus haut) prouvent que celle-ci est presque toujours l'expression d'une défaite de l'organisme (dans les maladies toxiques et infectieuses), soit par débilité du sujet (vieillards, enfants cachectiques) soit par l'intensité extrême du processus infectieux ou toxique (voir les expériences avec les toxines).

3° La fièvre n'est pas toujours en rapport avec le degré d'infection. — A côté des arguments que nous venons d'exposer, on peut citer les faits de pyrexies apyrétiques (Teissier) pour démontrer que la fièvre n'est pas en rapport avec le degré et la gravité de l'infection. On peut dans certains cas, observer une dissociation naturelle entre la fièvre (qui manque) et des phénomènes infectieux souvent fort graves. Des maladies ordinairement hyperpyrétiques peuvent évoluer sans fièvre, sans que leur gravité soit moindre. Vallin, Gerhardt, Potain, Bondet ont publié des cas de fièvre typhoïde mortelle sans fièvre. Dans les cas de Vallin, de Bondet les lésions intestinales étaient si graves que la mort survint par péritonite, par perforation, *sans que la température ait jamais dépassé la normale*. Fiessinger a publié des cas de scarlatine sans fièvre, M. Teissier de pneumonie apyrétique et ce dernier a créé le mot de *pyrexies apyrétiques*. M. Lépine propose celui de *pyrexie athermique* (Voir Teissier, *Semaine médicale*, 1894 et la thèse d'Ortiz, Paris, 1894).

4° Utilité de la fièvre. — On a fait mieux que de prouver la gravité de l'hypothermie et le manque de concordance entre l'hyperthermie et la gravité de l'infection ; on a pu prouver expérimentalement que l'hyperthermie est favorable dans certaines infections. Des animaux inoculés avec du pneumocoque (Walter, Loevi et Richter), du streptocoque de l'érysipèle

(Filehne), de l'invertine (Hildebrand) résistent mieux lorsqu'on élève artificiellement leur température (étuve ou piqûre des centres nerveux) que les animaux témoins non chauffés. MM. Lépine et Lyonnet ont observé que des chiens dont la rate seule est chauffée résistent à une dose mortelle de toxine diphtérique, bien que la température centrale de l'animal (immobilisé sur la planche) s'abaisse ; l'élévation de la température de certains organes protecteurs serait donc suffisante dans certains cas pour augmenter la résistance.

De même, dans la goutte, la fièvre est un processus utile pour brûler les déchets (Bouchard).

Quant aux expériences qui veulent montrer le rôle utile de la fièvre en prouvant les mauvais effets de l'abaissement artificielle dans l'infection (expérience de la poule de Pasteur qui ne prend le charbon que si on la refroidit) elles prouvent simplement que des conditions anormales de température et l'hypothermie artificielle sont nuisibles pour la résistance aux infections (Lépine). On sait qu'inversement on ne peut donner certaines maladies aux animaux à sang froid (tétanos) qu'en les maintenant à l'étuve à + 37° (J. Courmont et Doyon) ce qui ne prouve pas davantage que la fièvre soit nécessaire au développement du tétanos ; le froid est en effet une cause favorisante du tétanos chez l'homme comme la chaleur chez la grenouille ; dans les deux cas c'est probablement par diminution de la résistance du sujet exposé à des conditions de milieu anormales pour lui.

Comment la fièvre peut-elle augmenter la résistance dans certaines infections? Peut-être dans certains cas en empêchant le développement des microbes ; par exemple les spirilles de la fièvre récurrente disparaissent brusquement du sang au moment de la période précritique (Metchnikoff) en tout cas cela n'est pas exact pour la majorité des microbes. Peut-être en exaltant l'activité des leucocytes ; car Maurel a montré que ceux-ci ont leur maximum de vitalité entre 39° et 40° chez l'homme. En tout cas la production des substances immunisantes n'est pas liée à la fièvre et se produit chez les animaux maintenus artificiellement apyrétiques (Lemaire).

5° Inefficacité ou dangers de certains antipyrétiques. — Certaines substances, telles que l'antipyrine, le gaïacol, la cryogénine ont un effet remarquable sur la fièvre, et ont eu une vogue prodigieuse ; beaucoup de médecins ont cru combattre *les fièvres* en diminuant *la fièvre, l'hyperthermie*, à l'aide de ces médicaments. Cette vogue s'est heureusement ralentie. Les effets bienfaisants de l'antipyrine ont été battus en brèche à la Société des sciences médicales de Lyon en 1890 et UNVERRICHT a publié des critiques analogues ; l'antipyrine masque la fièvre, diminue l'élimination des produits toxiques au cours de certaines pyrexies (ROQUE et WEILL) n'abrège pas celles-ci, et allonge la convalescence. SCHMITT (de Nancy) termine son rapport au Congrès de Bordeaux en 1895 par ces mots : « Comme antithermiques ou plutôt antihyperthermiques, ces médicaments peuvent avoir, dans certains cas, une action favorable ; *le plus souvent ils sont inutiles ou dangereux.* ». Nous pourrions ajouter que certains de ces antithermiques, même à faibles dose (cryogénine, gaïacol), peuvent déterminer du collapsus, de l'affaiblissement avec sueurs profuses, notamment chez les tuberculeux. Les expériences de CHEINISSE montrent le rôle nuisible des badigeonnages de gaïacol faits à des lapins infectés par le staphylocoque pour supprimer la fièvre ; ces animaux mouraient en un ou deux jours de septicémie suraiguë, alors que les témoins ne succombaient qu'en quelques semaines d'infection purulente avec abcès.

Sans doute ne faut-il pas exagérer, et frapper d'interdit tous les antithermiques ; *maniés prudemment* ils peuvent rendre des services, à doses modérées et surveillées. Heureusement d'ailleurs que beaucoup d'entre eux sont antiseptiques et anti-infectieux et doivent à ces propriétés la plupart de leurs bons effets.

La quinine par exemple est moins un antipyrétique qu'un spécifique de certaines infections et de l'impaludisme ; les merveilleux services qu'elle rend sont dus non pas tant à son action sur l'élément « hyperthermie » que sur les agents infectieux eux-mêmes. L'antipyrine, peu indiquée comme antithermique est un agent anti-infectieux de premier ordre dans le rhumatisme articulaire aigu.

De même, le bain froid, dont les bienfaits sont incontestables

dans la fièvre typhoïde, le rhumatisme cérébral, agit probablement bien plus par excitation nerveuse cutanée, par stimulation de la nutrition et de la circulation, que par la soustraction de calorique et l'abaissement de la fièvre comme on le pensait au début. M. Renaut a préconisé les bains tièdes dans la bronchopneumonie infantile et les succès de la méthode montrent bien que l'action du bain ne réside pas surtout dans la réfrigération.

6° Pronostic de la fièvre, conclusions. — Sans doute ne faut-il pas exagérer la portée des données précédentes et il serait dangereux de ne pas s'inquiéter de l'hyperthermie et de sa marche. Nous disions que si elle n'est pas « *complice* » elle est « *témoin* » de la marche de l'infection, et à ce titre elle doit toujours renseigner le médecin.

L'évolution de la courbe thermique sera toujours un élément indispensable de pronostic et témoignera le plus souvent de la courbe de l'infection. Il est de notion courante que l'élévation de la température est un indice de gravité, tandis que son abaissement est d'un heureux présage, mais ce sont surtout la forme et les variations progressives de la courbe qui auront une importance pronostique, bien plus que le chiffre absolu d'une seule température quelque élevée que soit celle-ci. C'est ainsi qu'une courbe régulière, avec les différentes phases classiques, ne sera pas d'un mauvais pronostic même si l'hyperthermie de la période d'état est élevée.

Cependant il va sans dire, qu'au delà de certaines limites l'*hyperthermie exagérée* au cours des fièvres a, par elle-même, une mauvaise signification ; au delà de 40°5 la fièvre témoigne d'ordinaire d'un déréglement absolu de la régulation thermique et d'une infection très grave. En pathologie, tous les signes extrêmes sont de mauvais augure, et, dans le cas actuel, aussi bien l'hypothermie que l'hyperthermie extrême.

Les *variations brusques et anormales* de la courbe thermique sont également d'un mauvais pronostic, résultant le plus souvent d'une complication ou d'une défaite subite de l'organisme. Chaque maladie fébrile a son type pour ainsi dire normal de fièvre, comme élévation moyenne et comme forme de la courbe ;

toute courbe fébrile qui s'en écarte, soit par son élévation en dehors des limites habituelles, soit par sa forme anormale, est en général, l'indice d'un processus anormal et par conséquent plus grave. Il faut aussi ajouter que la courbe fébrile, comme d'ailleurs tout symptôme, ne doit pas être envisagé isolément, et qu'elle n'acquiert toute sa valeur que *par comparaison* avec tous les autres signes d'infection ou de défense. Cependant, dans certaines maladies, le tétanos par exemple, la seule notion de fièvre élevée rapprochée du diagnostic doit faire redouter presque sûrement une issue fatale, la plupart des formes curables étant apyrétiques.

En tout cas l'hypothermie en général est d'un pronostic bien plus grave que l'hyperthermie car elle témoigne d'une dépression profonde de l'organisme et d'une absence complète des réactions de l'organisme.

7° Conclusion. — En résumé, l'antique notion de la vertu salutaire de la fièvre renfermait une grande part de vérité ; la fièvre ou plutôt l'hyperthermie a été à tort accusée de tous les méfaits causés (comme elle et non par elle) par les agents toxiques ou infectieux.

La fièvre n'est le plus souvent pas nuisible par elle-même, elle est souvent utile ; c'est une réaction de l'organisme contre l'intoxication, l'infection et toutes les causes morbides en général, et, comme toutes les réactions organiques, elle contribue à la défense de celui-ci à condition de ne pas dépasser certaines limites ; passées ces limites elle témoigne d'un dérèglement fâcheux des réactions physiologiques.

Il ne faut donc pas, avec Liebermeister, voir dans la fièvre le principal ennemi à combattre et croire que traiter l'hyperthermie c'est traiter la fièvre ; il faut se contenter de la maintenir dans certaines limites et n'user qu'avec prudence des médicaments uniquement antithermiques lesquels peuvent être nuisibles et sont souvent inutiles : ce qui est à combattre c'est la cause qui produit à la fois la maladie et de la fièvre. Nous résumerons la portée pratique de toutes ces considérations générales en disant avec M. Lépine qu'il faut se souvenir dans

l'appréciation et le traitement de chaque fièvre en particulier, que « la maladie est loin d'être simple et que la thérapeutique a pour tâche de poursuivre la *complexité infinie de ses éléments* » (LÉPINE).

QUATRIÈME PARTIE

ÉVOLUTION DES MALADIES

L'étude de l'évolution des maladies est aussi importante que la séméiologie et la pathogénie, au triple point de vue du diagnostic, du pronostic et de la compréhension des processus de guérison que peut avoir intérêt à provoquer la thérapeutique.

L'évolution des maladies diffère selon la cause, mais surtout suivant le rapport entre l'action de l'agent pathogène et la réaction du sujet, rapport qui, comme nous l'avons vu, conditionne une maladie.

Suivant ces deux facteurs principaux et bien d'autres accessoires on divise les maladies en *aiguës* et *chroniques*. Dans chacune d'elles on doit considérer le début, la période d'état, et la terminaison, que celle-ci se fasse par guérison définitive ou temporaire ou par la mort du sujet. L'évolution la plus typique et la plus intéressante au point de vue des suites est celle des maladies aiguës : en effet ce sont celles qui guérissent le mieux, par définition même ; ce sont elles aussi qui sont souvent l'origine des maladies chroniques.

Enfin il nous faudra considérer les *suites lointaines des maladies, les récidives, les rechutes, les conditions de la guérison* et de l'immunité définitive et donner une place à l'étude si importante des *crises* ou phénomènes critiques.

Enfin l'étude des *formes des maladies* et des conditions qui président à l'évolution et à l'allure extérieure des différents processus aigus ou chroniques n'est pas un des chapitres les moins intéressants pour le clinicien et au point de vue de la pathologie générale.

CHAPITRE PREMIER

DÉBUT DES MALADIES. INCUBATION, PÉRIODE LATENTE

La connaissance de la façon dont débutent les maladies est d'une importance pratique qu'il n'est pas besoin de démontrer. Mais on croit souvent, au début des études pathologiques, que le commencement d'une maladie se fait toujours d'une façon nette et facile à reconnaître. C'est une erreur. A côté des maladies qui débutent brusquement (comme celles qui sont causées par des agents physiques ou toxiques d'action brutale), il y a toute une série de maladies, surtout parmi les infectieuses, dont le début est très difficile à déterminer, dont la période de préparation ou d'incubation est très variable, et qui peuvent même rester latentes pendant une grande partie de leur évolution. Nous allons saisir par l'étude du début des maladies aiguës, cycliques ou non, ou des maladies chroniques, toute la complexité des processus qui aboutissent aux maladies.

§ 1. — Effets immédiats, tardifs et éloignés

Étant donné un agent pathogène et son conflit avec l'organisme, la maladie qui en résulte peut se manifester par des *effets immédiats*, *tardifs* ou *éloignés* ; cette distinction est de la plus haute importance.

Les causes morbides peuvent toutes déterminer les trois ordres d'effets que nous avons dits. En voici des exemples en allant du simple au compliqué.

Un *traumatisme* produit toujours un effet instantané qui peut être une blessure, une fracture, ou consister dans des phénomènes nerveux tels que le choc ou la syncope ; mais longtemps après ce traumatisme se révéleront encore des effets, les uns tardifs (tels que par exemple les accidents de l'hystéro-traumatisme qui ne se développent qu'après une incubation d'au moins quelques jours) les autres éloignés (tels que par exemple les troubles paralytiques ou psychiques qu'on pourra observer très longtemps après une fracture du crâne).

Pour les *agents physiques*, c'est la même chose. Ainsi une brûlure détermine des effets immédiats : carbonisation des téguments, douleur, phénomènes nerveux variés, et des effets tardifs tels que les auto-intoxications secondaires bien connues dans ces cas. Un coup de soleil peut déterminer immédiatement les effets du coup de chaleur et tardivement un érythème spécial. L'action des rayons X est encore plus curieuse ; ils peuvent ne déterminer sur la peau ou les organes aucun phénomène immédiat en apparence, et au bout de quelques jours se développera la radiodermite bien connue des spécialistes ; dans d'autres cas on constatera des effets éloignés tels que la cécité, l'atrophie des organes génitaux.

Pour les *corps toxiques* on observe de même des effets immédiats comme ceux des caustiques ou de certains poisons violents (mort subite par l'acide prussique) ; on rencontre encore plus souvent des accidents tardifs, c'est-à-dire qui ne se développent que plusieurs heures après la pénétration du poison, par exemple dans l'intoxication par les champignons ou même par certains poisons inorganiques comme le phosphore ou l'arsenic. Enfin, les effets éloignés des toxiques absorbés à petites doses sont bien connus, tels, par exemple, ceux de l'intoxication lente par l'alcool ou la morphine. Mais les exemples tirés des corps toxiques ordinaires sont fort complexes. D'une part le retard des accidents n'est dû parfois qu'au défaut d'absorption par suite de la stagnation du toxique dans un réservoir peu absorbant tel que l'estomac (M. Lépine l'a constaté pour le laudanum), ou bien au fait que le corps primitif doit être décomposé dans l'organisme pour donner le produit réellement toxique, tels

par exemple les composés de l'acide prussique qui se transforment dans l'estomac; tel encore le calomel qui, dans le tube digestif et en présence du sel marin, pourrait donner du sublimé beaucoup plus toxique. D'autre part l'action de bien des poisons se fait d'une façon lente et graduelle ; des doses accumulées d'arsenic ont à la fois des effets immédiats peu accentués, et tardifs ou éloignés beaucoup plus marqués. Dans ces cas il n'y a pas comme dans les exemples précédents de limite précise entre les divers accidents suivant leur chronologie. Il y a comme dit Roger des *effets cumulatifs* et des troubles inappréciables qui ont dû s'additionner pour devenir apparents. Enfin il y a une succession souvent très embrouillée de l'intoxication primitive exogène et des auto-intoxications secondaires qui se développent par altération des organes sous l'influence du toxique primitif : ainsi le phosphore agira non seulement par lui-même sur le tube digestif, le système nerveux, etc., mais encore en même temps, et dans la suite, en déterminant un ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie due elle-même à l'action primitive du toxique.

Pour les *maladies infectieuses* et les *toxines*, nous avons au contraire les exemples les plus nets des actions immédiates, tardives et éloignées. Un grand nombre d'infections produisent surtout des effets immédiats et reliés sans interruption par une sorte de chaîne morbide avec les accidents plus tardifs : par exemple un microbe septique inoculé aux téguments peut déterminer immédiatement de l'inflammation locale avec extension progressive, envahissement de l'organisme, septicémie, etc., par une suite ininterrompue de phénomènes pathologiques; c'est l'histoire du phlegmon, de l'érysipèle, de toutes les lymphangites.

Mais il est beaucoup d'autres infections qui ne se déclarent ou du moins ne se manifestent, qu'après une période plus ou moins longue d'*incubation* ; il semble alors qu'il n'y ait pas d'effet immédiat consécutif à l'inoculation ou à la contagion, et seulement des effets tardifs. Les fièvres éruptives, le tétanos, la syphilis en sont des exemples classiques.

Nous pouvons donc reprendre après ces exemples notre division, et ébaucher la classification suivante :

EFFETS MORBIDES DES CAUSES PATHOGÈNES	Immédiats	Blessures. Effets réflexes. Choc, syncope. Inflammations locales, etc.	Causes : traumatiques, physiques, toxiques, infectieuses.
	Tardifs	Erythèmes solaires. Radiodermites. Intoxications tardives. Contractures tétaniques. Paralysies diphtériques.	
	Éloignés	Hystéro-traumatisme. Lésions scléreuses... Myocardites, néphrites... Psychoses... Immunité ou prédisposit.	

§ 2. — Explications des effets tardifs et de l'incubation

Les effets tardifs, c'est-à-dire ne survenant qu'après une période silencieuse à partir de la contagion ou de l'inoculation, se rencontrent surtout : dans les maladies infectieuses ; dans l'intoxication par certaines toxines microbiennes, par certains sérums toxiques (accidents postsériques), par les champignons ; ou même à la suite de l'action de certains agents physiques, rayons solaires, rayons X. La pathogénie de ces différents cas est intéressante à élucider.

1° Rôle de l'agent infectieux. — On admet généralement que la période d'incubation des maladies est due surtout aux modifications de virulence ou à l'accumulation des germes ou des toxines qui se font pendant cette période silencieuse jusqu'au moment où la dose suffisante étant atteinte, les accidents éclatent. Ainsi, dans la rougeole, dans la syphilis, il faudrait un certain temps pour que les agents pathogènes puissent pulluler au point de déterminer les différents accidents de la syphilis ou l'éruption de la rougeole. Dans le tétanos, il faudrait un certain temps pour que les spores inoculées dans la plaie aient donné suffisamment de bacilles, et ceux-ci suffisamment de toxine, pour que se fasse l'imprégnation des centres nerveux par celles-ci. En somme il y aurait là comme dans les intoxications par doses

successives, des effets cumulatifs, et les réactions ne se manifesteraient que lorsque un minimum de dose nécessaire aurait été atteint. La comparaison d'un verre d'eau qu'on remplit peu à peu rendrait assez bien compte du phénomène ; on ne s'apercevrait qu'il est plein que lorsqu'il déborde.

2° Rôle des cellules organiques et des toxines secondaires. — L'explication précédente peut être vraie dans certains cas mais elle ne l'est certainement pas dans tous. Elle satisfait l'esprit lorsqu'il s'agit de l'action des microbes eux-mêmes qui peuvent pulluler et sécréter des doses croissantes de toxine : elle n'est plus applicable à l'action tardive des toxiques et des toxines agissant en dehors de leurs microbes producteurs, au moins dans certains cas dont nous allons parler.

MM. J. Courmont et Doyon ont montré que dans le tétanos, causé par l'injection de toxine tétanique à un animal, il y a une période d'incubation absolument nécessaire et que l'on ne peut pas supprimer, même en augmentant les doses de toxine inoculée. Quelle que soit la dose de celle-ci, il s'écoulera toujours un certain temps entre l'inoculation et les premiers symptômes de contracture tétanique. Il en est tout autrement avec les toxiques ordinaires où les effets sont minimes avec une dose faible et d'autant plus accentués et plus rapides que l'on injecte une dose plus forte. Les phénomènes ne sont donc pas les mêmes dans les deux cas. Les auteurs concluent que ce n'est pas la toxine tétanique telle qu'on l'injecte et telle qu'elle est sécrétée par le microbe qui agit sur les cellules nerveuses ; ce serait un second poison, une deutérotoxine sécrétée par les cellules de l'organisme sous l'influence de la toxine primitive. Celle-ci ne pourrait donc pas agir directement et la période d'incubation serait précisément due au temps nécessaire à l'organisme pour fabriquer le véritable poison qui déterminerait la contracture. En effet s'il n'en était pas ainsi et si l'incubation n'était due qu'à la nécessité de l'accumulation des toxines directement sécrétées par le microbe, on pourrait supprimer expérimentalement cette incubation en fournissant tout de suite la dose de toxine nécessaire à la contracture, ce qui est impossible.

Cette explication des auteurs semble d'une portée très générale, les mêmes faits ont été démontrés pour la toxine diphtérique, la malléine, (GUINARD et ARTAUD, HENRIQUEZ et HALLION). Certaines toxines présentent à la fois des effets immédiats et des effets tardifs, très facilement dissociables par les procédés graphiques.

Des effets tardifs de certaines toxines on peut rapprocher l'action toxique de certains sérums normaux déterminant par exemple les accidents post-sériques seulement huit jours après leur inoculation ; il semble que l'organisme ait besoin de transformer la substance injectée en une autre génératrice d'érythème.

Mais la période d'incubation, silencieuse en apparence, correspond à toute une série de transformations que peut révéler une observation minutieuse. CHARRIN a montré que pendant la période silencieuse suivant l'injection de toxine tétanique il y a des troubles de la calorification et de la nutrition.

Il est certain que dans les deux hypothèses développées plus haut (accumulation de toxines ou de microbes ou formation de toxines secondaires) il y a des troubles morbides intra-organiques plus ou moins latents qui constituent en somme le début de la maladie.

Si ces troubles pouvaient être observés, la période d'incubation se confondrait avec la période d'invasion ; l'incubation n'est qu'une invasion latente. Il y a une chaîne ininterrompue de phénomènes morbides à partir de l'introduction du corps infectieux ou toxique, mais, dans le cas des maladies à incubation, les premiers anneaux nous restent invisibles.

suc
ter
att
pe
vr

c

CHAPITRE [illegible]

ÉVOLUTION DES MALADIES [illegible]

PÉRIODES, CRISES, [illegible]

L'évolution la plus intéressante [illegible] maladies infectieuses cycliques [illegible] entre l'agent morbide et l'organisme [illegible] court dont il est facile de [illegible] se termine très souvent d'une [illegible] mort ou par la guérison.

[illegible] maladie infectieuse aiguë évolue en [illegible] se termine, en cas de guérison [illegible] pendant la période d'état et la [illegible] des crises, généralement favorables [illegible] guérison. Enfin la guérison peut n'être pas [illegible] de *rechutes* ou de *récidives*.

Nous allons étudier successivement ces différentes [illegible] maladie.

§ 1. — Les quatre périodes des infections cycliques

Il est d'usage de décrire aux maladies infectieuses quatre périodes : incubation, invasion, période d'état, période de décroissance. En réalité on pourrait avec Hippocrate n'en envisager que trois principales : début, état et terminaison. Ces périodes sont d'ailleurs plus ou moins tranchées ; il est des cas où la période de début est tellement courte que le malade entre presque

ie dans la période d'état, et où la terminaison est assez e, pour qu'il passe de même de la maladie à la convales- par exemple dans la pneumonie. Il est cependant utile tique de conserver les divisions classiques.

A) — Incubation

us avons vu l'explication générale des phénomènes d'incu- on ; nous allons maintenant en examiner les conditions cli- es et les variétés.

° **Définition.** — On peut la définir : la période qui s'écoule re le moment où l'organisme est envahi par un germe mor- e et celui où éclatent les premiers symptômes de la maladie. tte définition exacte en apparence ne l'est plus si l'on va au id des choses. Nous avons vu, avec Charrin, que certaines cubations des mieux caractérisées en apparence, comme celle ı tétanos, présentent en réalité un certain nombre de phéno- ıènes anormaux (troubles de la calorification, de la nutrition) ui correspondent aux actes préparatoires précédant les symp- ômes bruyants. Mais ces phénomènes préparatoires passent naperçus, échappent aux moyens ordinaires d'investigation ; ils n'en sont pas moins les premiers symptômes de la maladie. Il serait très important qu'on puisse les connaître et les déceler dans les différentes maladies à incubation ; ils donneraient la preuve de l'infection ou de la contagion avant que ne se manifestent les troubles graves. Il serait capital, par exemple après une blessure ou une morsure, qui peuvent donner, l'une le tétanos, l'autre la rage, de savoir si ces maladies doivent se déclarer et s'il faut faire un traitement préventif. A l'heure actuelle, dans le doute, on pratique toujours ce dernier ; mais il est à croire qu'un jour on saura prévoir par certains signes actuellement cachés quels sont les blessés ou les mordus qui présenteront forcément le tétanos ou la rage.

En somme l'incubation pourrait être appelée un *début latent*.

2° **Incubation dans les principales maladies.** — Les pé-

riodes d'incubation ne sont pas toujours aussi fixes qu'on pourrait le croire; elles sont tantôt raccourcies et tantôt prolongées d'une façon notable en deça et au delà des chiffres moyens donnés par les classiques. Ainsi pour le tétanos l'incubation est en moyenne de quelques jours, mais elle peut varier de deux jours à plus de deux semaines. Dans la rage, la moyenne d'incubation est de trente jours, mais on a vu des cas minimum de quatorze jours et des maximum de plus d'un an. Pour la syphilis, où le début de l'infection est parfois facile à repérer, l'accident initial peut se faire au bout de dix jours ou seulement au bout de quarante, la limite assez élastique que l'on donne généralement est de vingt à trente jours. Pour les fièvres éruptives les chiffres sont plus précis : dans la variole l'incubation moyenne est de douze jours, dans la rougeole elle est de neuf jours, dans la scarlatine elle est de quatre à cinq jours; mais ces périodes peuvent cependant varier : Trousseau a noté des cas de scarlatine vingt-quatre heures après la contagion; pour la variole les chiffres peuvent osciller entre sept et quinze et pour la rougeole entre quatre et quatorze jours.

Il faut d'ailleurs tenir compte des nombreuses causes d'erreur suivantes : on n'est pas toujours sûr du moment où s'est faite la contagion. Après un premier contact du sujet sain avec le malade et d'où peut dater le début apparent de l'incubation, peuvent se placer aussi d'autres causes restées inconnues de contagion réelle; réciproquement lorsqu'une maladie éruptive éclate assez rapidement après le contact avec un sujet infecté on doit toujours se demander s'il n'y avait pas eu les jours précédents une cause analogue de contagion restée inaperçue. D'autant plus que dans certaines maladies la période contagieuse n'a pas toujours été bien déterminée. M. Weill a démontré, contrairement aux assertions anciennes, que la coqueluche n'est contagieuse qu'au début et ne l'est plus à la période des quintes. Il en est de même pour la rougeole, alors que la scarlatine est contagieuse pendant toute sa durée. C'est surtout dans les écoles et les hôpitaux d'enfants, lors des épidémies de rougeole par exemple, qu'on a pu déterminer exactement l'incubation moyenne de la maladie, car la succession des éruptions chez les différents sujets

successivement contaminés se fait alors à des intervalles très réguliers. (Bard, Weill).

Voici le tableau récapitulatif, d'après Roger de l'incubation dans les principales maladies.

DURÉE D'INCUBATION DES MALADIES

	INCUBATION		
	Moyenne.	Minima.	Maxima.
Blennorrhagie	3 à 5 jours.	1 (?) à 2 jours.	1 à pl. sem.
Chancre mou	1 à 2 —	1 —	3 jours.
Charbon	2 —	1 —	3 —
Choléra	2 à 4 —	1 —	6 —
Coqueluche	8 —	2 —	8 —
Diphtérie	2 —	2 —	15 —
Erysipèle	4 à 6 —	3 h.	22 —
Influenza	3 à 4 —	1 jour.	5 —
Jaune (fièvre)	3 à 4 —	2 —	6 —
Morve	3 à 5 —	24 h.	3 mois.
Oreillons	15 —	7 jours.	30 jours.
Paludisme	6 à 10 —	99 h.	plus. mois
Peste	4 à 6 —	2 jours.	7 jours.
Rage	20 à 60 —	13 —	18 mois. (3 et 4 ans (?)
Récurrente (fièvre)	5 à 6 —	86 h.	8 jours.
Rougeole	8 à 12 —	4 jours.	14 —
Rubéole	18 —	5 —	21 —
Scarlatine	4 à 5 —	7 —	7 sem.
Syphilis	20 à 30 —	10 —	50 jours.
Tétanos	2 à 3 —	2 —	35 —
Typhoïde (fièvre)	14 —	2 (?) —	21 —
Typhus	12 —	0 —	23 —
Vaccine	3 —	2 —	7 —
Varicelle	14 à 15 —	13 —	19 —
Variole	12 —	7 —	15 —

3° Conditions de l'incubation. — La variabilité des périodes d'incubation peut tenir à différentes causes.

a. *Virus*. — La période d'incubation sera dans certains cas d'autant plus courte que les microbes inoculés seront plus nombreux et plus virulents.

Pour d'autres maladies, l'expérimentation jointe à l'observa-

tion clinique a montré qu'il y a des *virus fixes* et des *virus variables*. Par exemple, pour la rage, celle qui est communiquée par l'animal spontanément enragé présente une incubation variable (rage des rues à virus variable); tandis que pour la rage expérimentalement inoculée en série aux lapins on est arrivé à déterminer un virus fixe qui a une puissance déterminée et fait mourir l'animal inoculé en neuf jours très exactement. De même la vaccine est devenue un virus fixe d'incubation à peu près invariable : l'éruption débute soixante-douze heures après l'inoculation chez les sujets vaccinés pour la première fois.

b. *Siège de l'inoculation.* — Ce siège a une grande importance. On sait que pour la rage et le tétanos, les phénomènes sont d'autant plus rapides, et l'incubation plus courte, que la blessure a eu lieu au niveau d'une région très riche en nerfs et proche des centres, telle que la face par exemple.

c. *Associations morbides.* — On sait que certains microbes ont une action plus rapide lorsqu'on les introduit avec leurs toxines ou avec d'autres microbes. Le tétanos se développe surtout et plus rapidement dans les plaies infectées en même temps par le bacille tétanique et par des pyogènes. La variole pourrait modifier le développement des pustules de vaccine : des sujets en état d'incubation de la variole et vaccinés au même moment pourraient ne présenter les pustules vaccinales qu'au bout de douze à quatorze jours après la vaccination (Roger).

d. *Rôle du terrain.* — Tout ce qui peut affaiblir l'organisme raccourcit en général la période d'incubation. On peut citer : les influences nerveuses, impressions morales dépressives, émotions vives; les intoxications surajoutées, l'alcoolisme au premier rang; les grands traumatismes; le surmenage physique ou intellectuel; en un mot toutes les causes qui dépriment l'organisme.

B) — Période d'invasion

C'est la période où commencent à se manifester les premiers symptômes morbides apparents et où ils croissent d'intensité jusqu'à la période d'état. Cette notion est un peu artificielle :

nous avons montré que dans bien des cas l'invasion réelle commence en général à l'inoculation ; et si l'incubation peut être appelée « début latent », on pourrait nommer l'invasion « début apparent ». D'ailleurs, dans bien des cas, la période d'invasion est réduite presque à rien.

1° Variétés de l'invasion. — Il y a des maladies à invasion progressive et où les phénomènes morbides une fois installés s'étendent et progressent presque jusqu'à la terminaison de la maladie. Le plus souvent alors le début a été brusque, l'incubation courte ou absente, et la période d'état est elle-même raccourcie et se confond en somme avec celle d'invasion. Par exemple, dans l'érysipèle, la période d'invasion peut être considérée comme réduite à rien, ou au contraire comme s'étendant à presque toute la période d'état lorsque la maladie progresse sans arrêt jusqu'à la défervescence thermique. En général dans les fièvres éruptives, dans la fièvre typhoïde, la période d'invasion, c'est-à-dire d'augmentation des symptômes est très nette ; elle s'étend pour les fièvres éruptives jusqu'à l'éruption caractéristique.

Dans d'autres cas, la période d'invasion est brusque, et rapidement les symptômes sont portés au maximum ; par exemple dans la pneumonie. Dans d'autres maladies, ce début est tellement brusque qu'il n'y a pour ainsi dire pas de période d'invasion : par exemple, dans le tétanos, la période d'état commence avec les contractures, et avant celles-ci régnait encore la période dite d'incubation.

L'explication des phénomènes progressifs de la période d'invasion est facile. Cette période correspond au moment où les microbes pullulent, où les lésions s'étendent, où les toxines inondent l'organisme, et où les symptômes consécutifs s'accusent progressivement jusqu'au moment où ils atteignent leur maximum.

2° Phénomènes généraux et locaux de la période d'invasion. — C'est surtout dans le cas de lésions locales facilement observables par la vue ou l'auscultation qu'il est facile de suivre

la progression des phénomènes locaux, par exemple dans le phlegmon, l'érysipèle, ou la pneumonie. Il est rare que ces manifestations locales s'établissent d'emblée ou très brusquement; il y a le plus souvent progression croissante. Cependant, chez certains sujets, on voit des lésions étendues s'installer brusquement; il s'agit, soit d'infections extrêmement virulentes (phlegmons, lymphangites à marche foudroyante), soit au contraire d'infections à grand fracas, mais dans lesquelles l'évolution est arrêtée brusquement par une réaction très vive de l'organisme; dans ces derniers faits la guérison est d'autant plus rapide que l'invasion avait été plus bruyante : c'est le cas de certaines congestions pulmonaires aiguës décrites par Bergeron et Cadet de Gassicourt.

Les phénomènes généraux sont de même lents à s'établir ou rapides. La fièvre est le phénomène le plus facile à observer. Dans certains cas, il y a ascension brusque jusqu'à un maximum où la température persistera pendant toute une période d'état, par exemple dans la pneumonie. En même temps que cette hyperthermie brusque éclatent des phénomènes nerveux intenses : céphalalgie très vive, parfois convulsions (chez l'enfant) ou attaque de delirium tremens (adultes alcooliques), grand frisson solennel, etc. En même temps, toute une série de troubles fonctionnels dramatiques s'installent, les uns liés à la lésion (point de côté de la pneumonie), les autres dus probablement à des troubles nerveux et avant qu'il y ait altération des organes (vomissements, diarrhée, dysurie, dyspnée intense, arythmie.)

Lorsque l'invasion est lente et progressive les premiers troubles sont beaucoup moins bruyants et la maladie s'installe peu à peu. L'exemple le plus typique est celui de la fièvre typhoïde. Il y a d'abord des malaises vagues, de la lassitude, de l'affaissement intellectuel, quelques troubles digestifs, de l'anorexie, des épistaxis et surtout de la céphalée, de l'agitation nocturne et une légère hyperthermie qu'on laisserait souvent échapper si on ne prenait pas la température à cette période. Mais il faut bien savoir que les maladies n'ont pas toujours leur début classique; on voit parfois des fièvres typhoïdes à début brusque surtout chez l'enfant, et l'axiome de Liebermerster voulant que toute fièvre

qui atteint 40° dans les deux premiers jours ne soit pas une fièvre typhoïde est reconnu faux à l'heure actuelle. Cela paraîtra encore plus évident quand nous aurons parlé des formes frustes et larvées.

DURÉE DE L'INVASION DE QUELQUES MALADIES

	Moyenne.	Minima.	Maxima.
Rougeole	3 jours.	quelques h.	5 jours.
Scarlatine	2 —	—	5 —
Varioloïde	3 —	—	6 —
Variole discrète et cohérente	3 —	1 jour.	6 —
Variole confluente	2 —	1 —	4 —
Erysipèle	1 —	quelques h.	6 —

C) — Période d'état des infections

Les limites de cette période ne sont relativement fixes que

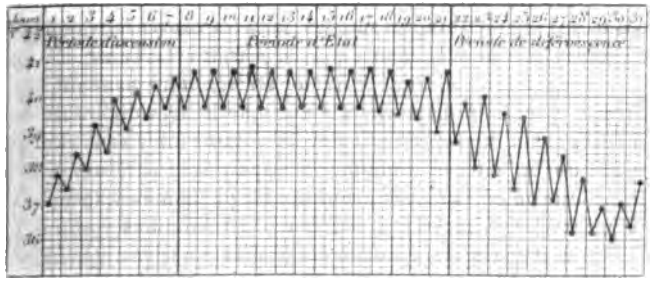


Fig. 115.
Schéma de la température dans la fièvre typhoïde, avec ses trois périodes.

dans quelques maladies, surtout par exemple dans les fièvres éruptives. On a beaucoup exagéré autrefois la fixité de la durée de certaines maladies ou des périodes de celles-ci. S'il est habituel de voir la pneumonie franche évoluer en neuf jours, comme le disent les classiques, on peut la voir se terminer en sept jours ou même en moins, dans les formes abortives, ou bien au con-

avantage. De même, il est rare d'observer les trois ...s classiques de la fièvre typhoïde, et l'on voit toutes les ...s depuis la typhoïdette qui se termine en quinze ou ...ours jusqu'à la fièvre typhoïde prolongée bien que normale et qui dure six à huit semaines. La plupart des maladies même cycliques ont une durée variable et cette variabilité porte sur la période d'état plus encore que sur la période d'invasion. C'est la conséquence des va... indéfinies de la virulence de l'infection, de la résistan... ganisme et du rapport de ces deux facteurs.

Quant à la façon de cal... tement la période d'état, on la base en général sur la... ar exemple, dans la fièvre typhoïde, la période d'état... ce au moment où la température est à son maximu... it au moment où celle-ci commence à baisser (fig. 11a).

1° Phénomènes locaux et généraux. — Les phénomènes locaux ont été bien étudiés surtout dans les cas où la lésion peut être observée directement ou par le secours de l'auscultation. La lésion locale est loin de rester stationnaire pendant cette période d'état. Elle peut affecter une marche très différente suivant les cas. Elle peut augmenter de volume mais sans changer de nature ou sans se modifier en apparence : par exemple la lésion telle qu'on l'observe, ou plutôt les phénomènes locaux, ne changent guère que d'étendue dans des maladies comme les oreillons, l'érysipèle et même les fièvres éruptives considérées pendant la période d'éruption ; la lésion s'étend mais garde le même aspect.

D'autres fois, la lésion ne s'étend pas, mais au contraire se modifie sur place ; tel l'abcès ou le phlegmon qui une fois localisés se modifient en présentant les phases successives d'induration, de fluctuation et parfois d'évacuation spontanée.

Parfois la lésion s'étend et se modifie en même temps : la pneumonie peut envahir successivement tout un poumon et en même temps subir l'hépatisation grise. Dans l'érysipèle migrateur, dans le chancre mou phagédénique, la lésion s'étend pour ainsi dire indéfiniment.

Enfin il est des cas où les lésions inflammatoires se produisent successivement en plusieurs points de l'organisme, pouvant d'ailleurs affecter en chaque point une marche différente : par exemple une septicémie pneumococcique pourra avoir pour point de départ une pneumonie franche qui guérit et déterminer en même temps des arthrites suppurées, ou une pleurésie séreuse, ou enfin une méningite qui emportera le malade.

Les phénomènes généraux se manifestent surtout par la fièvre et son cortège de troubles nerveux, circulatoires, sécrétoires, etc. Nous savons que la fièvre, caractérisée ou plutôt schématisée à l'observateur par la courbe de température, peut présenter les types continus, cycliques, intermittents, etc. C'est le plus souvent d'après le tracé de la température qu'on détermine le nom de la fièvre ou de l'infection générale (fièvre continue, fièvres intermittentes, etc.).

En même temps que les modifications thermiques, se passent des modifications intimes de la nutrition et de la lutte contre l'agent infectieux ; nous allons les étudier plus spécialement.

2° Troubles de la nutrition. — Ces troubles de nutrition de la période d'état des maladies sont ceux qui accompagnent généralement la fièvre ; ils se manifestent surtout par des altérations du sang et par des phénomènes de rétention des produits ordinaires de l'excrétion urinaire dans les tissus.

a. *Modifications du sang.* — Ces modifications portent d'abord sur les globules blancs ; nous avons vu au chapitre « Leucocytose » les modifications des formules leucocytaires dans les principales maladies.

Les globules rouges suivent une évolution inverse ; il y a généralement destruction des hématies, principalement dans certaines fièvres comme la fièvre typhoïde, la tuberculose aiguë et la plupart des maladies infectieuses. Parfois, les altérations du sang et des globules rouges sont assez intenses pour donner les *formes hémorragiques* des infections, avec hémorragies des muqueuses, des séreuses, de la peau, hématurie, parfois hémoglobinurie, etc.

Les modifications du sérum portent principalement sur la

quement, et parfois en quelques heures, comme dans la pneumonie, ou progressivement et en lysis comme dans la fièvre typhoïde ; la courbe de température est le meilleur témoin de cette marche terminale.

Ce sont les phénomènes généraux qui cèdent les premiers : la fièvre baisse, le pouls se ralentit, les phénomènes nerveux, le délire disparaissent, il se fait un grand calme et un retour plus ou moins rapide vers l'état normal. Mais les phénomènes locaux ne suivent pas toujours la même marche ; l'infection est vaincue, mais la lésion demeure encore quelque temps ; c'est comme après une bataille ; il faut quelque temps pour déblayer le terrain des blessés, des morts et des bouleversements de la lutte. Dans la pneumonie par exemple, alors que le malade revient à la santé brusquement, parfois en une nuit, l'auscultation ne montre tout d'abord aucun changement dans les lésions.

Cette terminaison heureuse des maladies infectieuses est due aux modifications cellulaires et surtout humorales grâce auxquelles la défense l'emporte sur l'infection ; c'est à ce moment qu'apparaissent au maximum les propriétés immunisantes et vaccinantes, bactéricides, agglutinantes, etc. que l'on peut déceler dans le sérum. C'est le moment des crises favorables de la défervescence.

§ 2. — Crises

1° Définition. — Les *crises* et les *phénomènes critiques* qui s'observent principalement au moment de la guérison de la maladie ont été observés de toute antiquité. Hippocrate et l'École de Cos leur attribuaient même une importance capitale. On retrouve ces notions dans l'enseignement de l'Ecole de Montpellier jusqu'en 1860. Chauffard, en 1862, dans ses « Principes de pathologie générale » affirme que la crise est la fin de l'évolution morbide, dans un sens d'ailleurs bon ou mauvais. On a eu pendant longtemps la conception vague que la crise survenait quand l'*humeur peccante* avait subi la *coction* et sous l'influence expulsive de la *nature médicatrice ;* sous une forme vague, c'était bien la conception qui subsiste à l'heure actuelle. La coction des humeurs peccantes

c'est la transformation salutaire des humeurs de l'organisme sous l'influence de la fièvre et de l'infection et aboutissant aux propriétés immunisantes ; la crise expulsive, c'est la crise urinaire, chlorurique et toxique, si bien étudiée ces dernières années. Mais on attribuait autrefois aux crises une sorte de déterminisme mystérieux ; elles ne se produisaient qu'à des périodes déterminées qu'on appelait *jours critiques* et qui correspondaient à des septénaires ou à des demi-septénaires. Ceci d'ailleurs est bien exact pour certaines maladies; pour la pneumonie, par exemple, le neuvième jour est bien un jour critique où se détermine souvent brusquement la guérison sans que nous puissons mieux expliquer pourquoi qu'au temps d'Hippocrate. On avait noté aussi l'existence de jours indicateurs précédant les jours critiques et où s'observait une exacerbation des symptômes morbides; on voit souvent en effet la fièvre monter sensiblement la veille du jour où se fera la défervescence d'une pneumonie.

Quoi qu'il en soit, à l'heure actuelle on doit donner le nom de crises aux changements brusques qui surviennent dans l'évolution morbide. Roger n'admet comme crises que les phénomènes favorables; il faut aussi admettre des crises défavorables ou du moins qui correspondent à une augmentation brusque des phénomènes morbides. On emploie couramment les termes de crises d'urémie, crises d'épilepsie, etc. ; l'accès de goutte est une crise. Au cours des maladies infectieuses on peut voir des crises urinaires ou leucocytaires qui ne s'accompagnent pas de guérison. Mais nous voulons étudier ici surtout les crises favorables de la convalescence.

2° Crises diverses. — Nous connaissons un grand nombre de crises : thermiques, sécrétoires, urinaires, hématiques, etc.

α) La *crise de température* est la plus connue. Dans certaines maladies, la fièvre tombe brusquement, et peut en vingt-quatre heures descendre de 40° à 36° ou 35°. L'hypothermie de la convalescence qui se produit aussi bien après la défervescence en lysis de la fièvre typhoïde qu'après la défervescence brusque de la pneumonie est un signe critique d'excellent augure; il est utile de le constater car il indique une réaction franche et

la fin presque certaine de la maladie. Cette réaction peut même être exagérée et des hypothermies dangereuses peuvent survenir chez les vieillards ou les sujets affaiblis. Il faut aussi savoir distinguer cette hypothermie critique, qui accompagne une amélioration de l'état général, des hypothermies causées par le

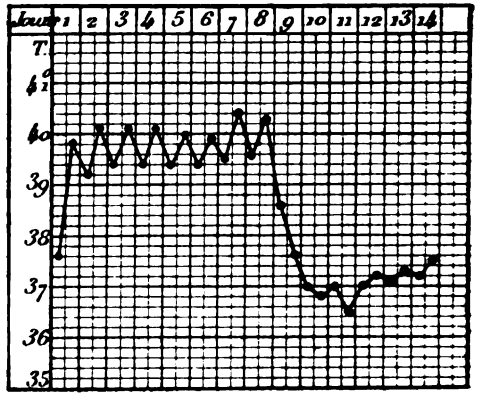


Fig. 116.
Tracé de température dans la pneumonie. Crise thermique au 9e jour. Hypothermie de la convalescence.

collapsus, par une complication grave telle que l'hémorragie interne (Voir hypothermie, 3e partie).

β) Le *pouls critique*, étudié par CHAUFFARD, LORAIN, HIRTZ, etc., est celui de la défervescence. De même que la température, le pouls revient non seulement à la normale mais peut baisser autour de 54 à 60 pulsations; cette *bradycardie* est d'un mécanisme un peu obscur mais sa signification est absolument analogue à celle de l'hypothermie. On l'observe très souvent dans la convalescence des maladies à réaction très franche telles que la pneumonie ou le rhumatisme articulaire aigu; elle peut persister quelques jours. En même temps le pouls est parfois dicrote ou polycrote (LORAIN, HAMELIN) surtout dans la pneumonie. Dans certains cas au contraire, dans la fièvre typhoïde où le rythme

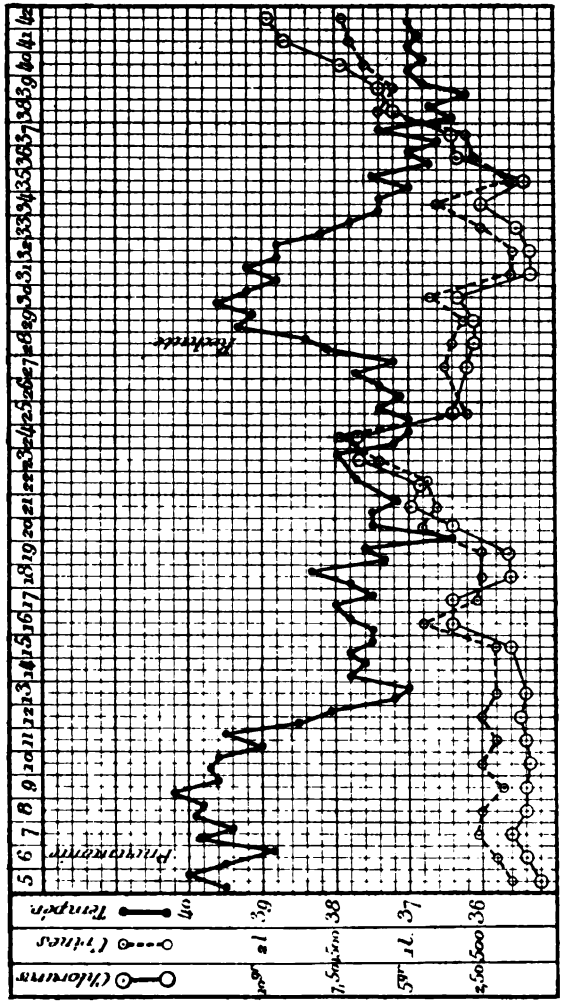


Fig. 117.

Crises polyurique et chlorurique de la convalescence dans un cas de pneumonie à rechute (LAUBRY).

On voit les courbes de l'urine et des chlorures s'élever chaque fois que la fièvre cesse.

et GRIFFON dans la pneumonie, que c'est au moment de la défervescence que la courbe agglutinante monte le plus haut et souvent brusquement pour redescendre rapidement ensuite donnant ce que nous avons appelé la *courbe en clocher*. Cette forme de courbe est en général d'un pronostic favorable ; elle manque et il n'y a

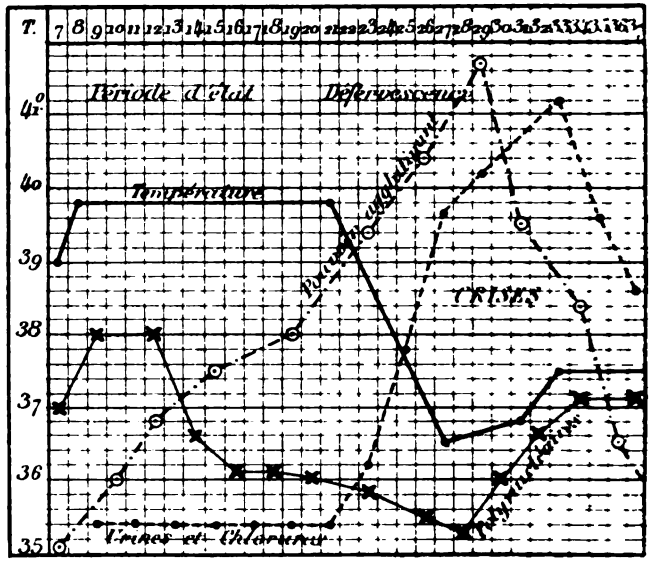


Fig. 118.

Schéma des principales crises au cours d'une fièvre typhoïde.

Au moment de la défervescence, on voit s'abaisser la courbe de température (*crise hypothermique*), celle des polynucléaires (*crise leucocytaire*), et s'élever la courbe de l'urine et des chlorures (*crise urinaire*) et celle du pouvoir agglutinant (*crise humorale*).

pas de crise régulière dans les formes graves où la courbe reste le plus souvent très basse ou avec des oscillations irrégulières. Dans la fièvre récurrente GABRITCHEWSKI a observé que, entre les accès de fièvre, le sérum présentait un pouvoir bactéricide très net pour les spirilles pathogènes.

gravité de celle-ci (LAUBRY); aussi, à la convalescence, y a-t-il plutôt un abaissement qu'une augmentation.

La crise la plus importante, et d'ailleurs la plus facile à observer, est celle de *l'eau et des chlorures*. Les *chlorures*, au lieu des 12 grammes normaux, peuvent baisser jusqu'à 1 gramme par jour, au cours des maladies fébriles; au moment de la convalescence il y a une crise, plus ou moins brusque selon les cas, mais souvent intense, avec augmentation au delà de douze grammes en vingt-quatre heures; ces modifications s'observent facilement par l'analyse journalière. On a pensé pendant longtemps que la diminution des chlorures pendant la maladie était due simplement à la diète : ceci est faux, et la meilleure preuve en est que la crise chlorurique intense se produit souvent sans aucun changement de régime.

La crise de *toxicité urinaire* accompagne celle de l'élimination des autres principes; il y a au début de la convalescence une décharge des produits toxiques accumulés pendant la période d'état. Nous avons vu que cette crise varie suivant le traitement; elle est intense mais tardive dans la fièvre typhoïde à la suite du traitement par l'antipyrine. Les produits toxiques sont, soit des toxines microbiennes, soit des produits toxiques d'origine cellulaire et formés par l'organisme.

4° Crise humorale et sanguine. — C'est en somme la plus importante puisqu'elle est non seulement le témoin mais en partie la cause de la guérison.

Les modifications des *globules blancs* s'affirment par une formule inverse de celle de la période d'état (voir 3e partie : Leucocytose); par exemple par disparition rapide de l'hyperleucocytose polynucléaire de la période fébrile (érysipèle, pneumonie). L'*éosinophilie* est un phénomène critique généralement favorable.

Les *modifications du sérum* tiennent principalement à l'apparition des propriétés vaccinantes, bactéricides, qui ont d'ailleurs commencé pendant la période d'état; le pouvoir immunisant des humeurs succède au pouvoir favorisant (P. COURMONT).

La crise humorale la plus facile à observer est la *crise du pouvoir agglutinant*. Nous avons montré dans la fièvre typhoïde,

produits par une sorte de déséquilibre nerveux et thermique. Pour la moindre des causes, émotion, écart de régime, le malade s'agite, s'énerve ; sa température monte parfois brusquement et très haut pour retomber rapidement ; son pouls, très lent, s'accélère à ce moment avec grande facilité.

La convalescence peut être traversée par de véritables *accidents*, ou troublée par l'exagération des phénomènes précédents. Dans la grippe, la convalescence est lente, torpide, entrecoupée de périodes d'adynamie extrême, avec troubles nerveux et psychiques souvent aussi accusés que ceux de la période fébrile.

Les accidents peuvent être de véritables *complications* : suppurations cutanées si fréquentes; localisations tardives du germe infectieux, telles que les ostéomyélites de la convalescence de la fièvre typhoïde, les arthrites de la pneumonie ; en réalité ce sont souvent de nouvelles localisations de la même maladie. Des complications fréquentes de la convalescence sont l'albuminurie et la néphrite, si fréquentes par exemple dans la scarlatine. Parfois la convalescence voit éclore une maladie nouvelle telle que la tuberculose ; il est très fréquent que celle-ci se développe à la suite des fièvres éruptives, de la fièvre typhoïde ; elle était le plus souvent latente et se révèle alors sous l'influence de la maladie qui vient de guérir.

§ 4. — Rechutes et récidives

On distingue la rechute de la récidive. La *rechute* est la reprise de la maladie sans qu'il y ait eu nouvelle infection, c'est comme une maladie en deux stades; la *récidive* serait au contraire liée à une infection nouvelle.

Cette distinction est très souvent fort difficile à établir car on ne sait combien de temps les germes peuvent demeurer latents dans l'organisme : par exemple dans l'impaludisme, où les accès répétés et rapprochés constituent des rechutes évidentes, on ne peut savoir si un accès, éloigné des autres de plusieurs années, est dû à une rechute ou à une nouvelle infection. La période latente de certaines maladies est pour ainsi dire indéfinie ; cela se voit par exemple pour la syphilis où des accidents constituant

en somme des rechutes peuvent survenir au bout de longues périodes.

La rechute est de règle dans certaines maladies : impaludisme, typhus récurrent, ictère infectieux à rechute ; elle est fréquente dans la fièvre typhoïde et surtout dans la grippe ; elle est rare dans la pneumonie, exceptionnelle dans les fièvres éruptives et la plupart des autres affections aiguës.

Dans la fièvre typhoïde la nature de la rechute est discutable ; pour certains auteurs elle est due à une nouvelle poussée infectieuse ; pour M. Tripier elle ne serait pas microbienne ou tout au moins pas liée à la formation de nouvelles ulcérations, et plutôt due à la résorption de produits toxiques. Il y a tous les intermédiaires entre une rechute franche et les accès fébriles passagers causés par un écart de régime ou une émotion. Ce qui tendrait à faire croire que la rechute de la fièvre typhoïde est bien une réinfection analogue à la première, c'est que les courbes de leucocytose et d'agglutination se comportent exactement pendant la rechute comme pendant la maladie fébrile. Les rechutes peuvent être brusques ou lentes, graves ou légères et parfois mortelles.

Certaines maladies présentent souvent des récidives, surtout l'érysipèle et la pneumonie ; celles-ci sont rares au contraire pour la fièvre typhoïde, la variole et la scarlatine ; elles sont exceptionnelles pour la syphilis.

CHAPITRE III

MARCHE, FORMES ET TERMINAISON DES MALADIES

Nous avons étudié précédemment les formes les plus typiques des maladies aiguës, c'est-à-dire les maladies infectieuses généralement cycliques. Il nous reste à voir les différentes formes cliniques des maladies en général, les causes de leur marche aiguë ou chronique, intermittente ou cyclique ; l'influence des maladies entre elles, enfin le mécanisme général de la guérison ou de la mort.

§ 1. — Formes générales des maladies

Les formes cliniques des maladies se distinguent, soit d'après les éléments morbides ou symptômes, soit d'après les localisations, soit d'après les modifications de l'ensemble symptomatique déterminées par l'état du sujet, soit enfin d'après la marche et l'évolution de la maladie en elle-même.

1° Formes cliniques d'après les symptômes. — Nous n'énumérerons pas toutes les formes que peut revêtir une même infection selon la prédominance ou la localisation de certains symptômes. La fièvre typhoïde par exemple a pu être appelée : *ambulatoire*, *inflammatoire*, *bilieuse*, *hémorragique*, *ataxique*, *adynamique*, *hyperpyrétique*, *sudorale*, etc. D'après sa localisation, on a distingué les formes : *méningitiques*, *thoraciques* ou *pneumo-typhus*, *hépatiques*, *rénales*, etc., etc. ; et d'après l'âge ou l'état du sujet on reconnaît des types cliniques spéciaux chez les *nouveau-nés*, les *enfants*, les *vieillards*, les *obèses*, les *alcooliques*, etc., etc.

En somme, ce sont des formes basées surtout sur les symptômes prédominants ou l'état du sujet.

On distingue aussi dans les maladies : les *formes larvées*, dans lesquelles la maladie prend le masque d'une autre, et les *formes frustes* dans lesquelles les symptômes seront comme effacés et réduits à quelques-uns d'entre eux seulement.

2° Formes cliniques d'après la nature des lésions. — Un même virus, un même toxique peut se localiser de diverses façons, ou encore déterminer des lésions de nature fort différente.

Un exemple typique est donné par la tuberculose. Celle-ci peut revêtir toutes les formes possibles, toutes les localisations : on est surpris que le bacille de Koch puisse donner aussi bien les tuberculoses fibreuses, torpides, durant des années et guérissant, que la tuberculose granulique rapidement mortelle ou la phtisie galopante, ou la forme septicémique.

M. Poncet a distingué dans la tuberculose les formes inflammatoires, c'est-à-dire sans tubercule et seulement avec réaction d'inflammation banale ; dans ces cas on ne trouve ni cellules géantes, ni nodules tuberculeux, mais seulement des lésions de sclérose, terminaison d'un processus d'ordre irritatif sans aucun autre caractère spécifique que son origine. C'est ce qui se passe par exemple au niveau des séreuses et notamment des articulations, principalement dans ce que l'on appelle le *rhumatisme tuberculeux* ou rhumatisme de Poncet. Sur les viscères, la tuberculose peut d'ailleurs déterminer des lésions analogues. M. Tripier, et tout récemment M. L. Bernard, ont décrit des néphrites d'origine tuberculeuse causées par le bacille de Koch ou ses toxines, sans qu'on retrouve aucun élément histologique spécifique indiquant la nature et l'origine du virus. La tuberculose inflammatoire est certainement bien plus répandue que l'on ne le croit et bien des lésions de cause indéterminée sont sous sa dépendance.

On voit donc combien sont multiples, selon la variété des lésions, les formes des maladies même les plus spécifiques.

3° Formes des maladies selon la terminaison. — On distingue les formes *aiguës*, *chroniques* et *prolongées*, les formes

cycliques et *intermittentes* et enfin les formes *abortives*. Tous ces termes s'expliquent d'eux-mêmes. Les formes abortives sont celles qui se terminent brusquement sans que se soit déroulée la période d'état ordinaire. On voit des pneumonies abortives tourner court au quatrième et cinquième jour, des typhoïdettes évoluer en huit ou dix jours. Certaines formes sont tellement abortives, comme le fait remarquer Roger, qu'elles se réduisent aux premières manifestations de l'infection, à un frisson, un accès de fièvre avec malaise passager. La preuve de la nature de ces formes à la fois abortives et frustes est toujours difficile à faire, et elle n'est possible qu'en temps d'épidémie lorsqu'on voit certains sujets ne présenter que ces formes très légères à côté d'autres qui, pour les mêmes causes, présentent les formes classiques

§ 2. — Malades aigues et maladies chroniques

1° Acuité ou chronicité des maladies. — Les types de maladies aiguës sont certaines maladies toxiques et surtout les maladies infectieuses cycliques telles que les fièvres éruptives, la pneumonie ; nous les avons étudiées au chapitre II. Les maladies aiguës peuvent n'être pas cycliques et présenter une marche irrégulière; nous citerons parmi les infections : l'érysipèle, les septicémies, les infections suppuratives, etc.

Les maladies chroniques sont caractérisées par leur durée ; la délimitation est souvent difficile à faire entre les maladies aiguës prolongées et les maladies chroniques. On dira par exemple d'une pneumonie qui dure deux mois qu'elle est chronique, et d'une phtisie qui évolue en six mois qu'il s'agit d'une phtisie aigue La *chronicité dépend donc surtout de l'allure habituelle d'une maladie déterminée*; elle sera chronique lorsqu'elle dépassera la durée qu'on a l'habitude d'observer. Mais un autre caractère essentiel des maladies chroniques, c'est la torpidité et l'insuffisance des réactions de l'organisme, tandis que dans les maladies aigues les réactions sont vives et énergiques.

2° Établissement des maladies chroniques. — Une maladie chronique peut s'établir de trois façons :

α Il peut y avoir *chronicité d'emblée*, c'est le cas le plus ordi-

naire des maladies par auto-intoxication, par exemple du diabète, de l'obésité, etc.; c'est que dans ces cas la cause est à la fois permanente et peu active.

β) Une maladie chronique *succède très souvent à la forme aiguë.* Il n'y a guère que les maladies infectieuses cycliques qui ne puissent pas passer à l'état chronique. Une variole, une rougeole, une fièvre typhoïde, ne deviennent jamais chroniques; il y a guérison ou mort. La pneumonie peut cependant, tout en étant aiguë et cyclique d'ordinaire, devenir chronique.

γ) Un troisième cas qui prête à confusion c'est le cas inverse où un malade présente des *poussées aiguës au cours d'un état chronique.* Ce sont des sortes de crises au sens où l'entendaient les anciens; tel l'accès de goutte, épisode suraigu au cours de la dyscrasie goutteuse. On observe de même des crises d'urémie ou d'asystolie au cours des néphrites ou des cardiopathies. Ces poussées aiguës peuvent être favorables; l'accès de goutte par exemple et la fièvre qui l'accompagne (Bouchard) semblent favoriser l'élimination de la matière pathogène. Certaines crises sont défavorables, ne marquant qu'un effort impuissant de l'organisme ou une réaction inutile, tels les accès aigus au cours d'une tuberculose chronique. Enfin certaines crises sont presque toujours fatales, par exemple le coma diabétique, l'urémie aiguë, etc.

3° Pathogénie de l'acuité ou la chronicité des maladies. — Les causes de l'acuité ou la chronicité des processus nous échappent souvent mais on peut examiner les facteurs suivants.

a. *Rôle du sujet.* — Une maladie pourra être aiguë ou chronique selon l'état du sujet. Ceux à réactions vives, les sujets jeunes surtout, les nerveux, feront plus facilement des maladies aiguës. Ceux au contraire à réactions torpides, les vieux, les affaiblis, auront plus facilement des formes chroniques.

b. *Importance de la cause.* — Elle est souvent essentielle et peut influer *par elle-même.* Ainsi la nature de certaines infections les oblige pour ainsi dire à créer des lésions et des maladies soit aiguës, soit chroniques. Tel virus ne pourra faire qu'une maladie aiguë, ainsi celui de la variole, de la vaccine, celui des fièvres éruptives ; ce sont ceux qui déterminent presque

fatalement dans l'organisme la naissance de produits vaccinants. D'autres, au contraire, semblent créer toujours une prédisposition sans cesse renouvelée à l'infection; c'est ainsi qu'agit presque toujours le virus tuberculeux dont l'évolution dans un organisme semble favoriser son action.

L'intensité de la cause est importante; un même virus donnera une maladie aiguë souvent mortelle s'il est exalté et au contraire une maladie chronique s'il est atténué. Louis Bon a bien étudié l'action des virus atténués sur les lésions torpides et chroniques. Mais, là encore, la nature du virus l'emporte souvent; un bacille d'Eberth atténué fera une typhoïdette, mais non une fièvre typhoïde chronique.

Enfin, la *répétition des mêmes causes*, ou plutôt la constance d'application d'une ou de plusieurs causes morbides, peut créer la chronicité. Ceci est très net pour les auto-intoxications où l'influence toxique peut agir indéfiniment, par exemple dans les maladies par ralentissement de la nutrition; encore faut-il que l'action pathogène soit modérée, car il y a des auto-intoxications suraiguës d'emblée (ictère grave, myxœdème aigu postopératoire, etc.). Les maladies de la nutrition sont essentiellement des maladies chroniques. Les toxiques exogènes déterminent des manifestations chroniques s'ils sont donnés à doses faibles et répétées; les meilleurs exemples sont ceux de l'alcoolisme ou du morphinisme chronique.

c. *Influence de la nature et du siège de la lésion.* — Toutes choses égales d'ailleurs, et pour un même agent toxique, la localisation et la nature de la lésion influent beaucoup sur la marche de la maladie. Ainsi le rhumatisme articulaire crée le plus souvent une maladie aiguë s'il ne porte que sur les articulations, et les lésions deviennent souvent chroniques lorsqu'elles ont touché sérieusement l'endocarde; les lésions se sont réparées bien plus facilement dans un cas que dans l'autre. Une suppuration superficielle s'évacuera facilement par un processus aigu, alors que profonde elle déterminera une maladie chronique.

La nature de la lésion une fois constituée a aussi une importance prépondérante. Toutes les lésions scléreuses, suites d'inflammations subaiguës déterminent des affections et par conse-

quent des maladies chroniques. Les cirrhoses du foie, les myocardites ou les néphrites interstitielles en sont des exemples nets. Les lésions ulcéreuses présentent une grande tendance à la chronicité, soit lorsque les causes pathogènes continuent leur action (par exemple dans les ulcères superficiels), soit lorsqu'il y a une influence trophique primitive ou secondaire du système nerveux, par exemple dans le mal perforant plantaire.

d. *La chronicité résulte d'un rapport entre l'action et la réaction.* — La maladie elle-même résulte de ce rapport; il en est de même pour la chronicité. Une action morbide énergique, sur un sujet à réactions vives, fera le plus souvent une maladie aiguë; une action morbide faible et surtout répétée sur un sujet à réactions torpides fera plutôt une maladie chronique. Mais ce n'est là qu'une façon générale de concevoir la question et tous les intermédiaires sont possibles.

§ 3. — Maladies intermittentes et cycliques

Ce sont là des types de maladies dont l'évolution est fort curieuse; il est intéressant de rechercher comment et pourquoi se produisent en pathologie les cycles et les intermittences.

1° Maladies cycliques. — Elles sont aiguës ou chroniques, ou plutôt les cycles morbides peuvent s'observer dans ces deux états. On peut aussi considérer la notion de cycle soit dans l'évolution générale d'une maladie, soit, pour presque toutes, dans l'intervalle d'un nycthémère.

A. Cycle d'évolution de toute la maladie. — L'évolution cyclique d'une maladie s'observe dans les états aigus et chroniques.

a. *Maladies cycliques aiguës.* — Nous avons étudié les principales d'entre elles au chapitre II; ce sont presque toutes des maladies infectieuses. La cause réelle de l'évolution cyclique nous demeure cachée; on ne voit pas pourquoi certains virus

ne peuvent faire que des infections à cycle déterminé. Mais le mécanisme se conçoit assez bien à l'heure actuelle : c'est lorsque l'organisme a formé les substances bactéricides, immunisantes, etc., s'opposant à l'infection, que celle-ci disparaît et que le cycle se termine par la guérison. Si l'infection a été la plus forte, c'est la terminaison mortelle qui arrête l'évolution ordinaire.

b. *Maladies cycliques chroniques.* — Il serait plus exact de parler de cycles répétés au cours des maladies chroniques; ces cycles reviennent par intermittence. Le plus beau type est celui de la maladie intermittente cyclique de Pavy et Teissier. Il s'agit de sujets jeunes, d'hérédité arthritique, chez lesquels se produisent par intermittence des éliminations urinaires morbides qui se suivent dans un ordre et pendant une durée déterminée, constituant un cycle avec les périodes suivantes : *chromaturie, albuminurie, uraturie.* Il semble que dans ces cas la succession pour ainsi dire nécessaire des phénomènes soit déterminée par des troubles nutritifs qui s'enchaînent les uns aux autres, de telle sorte que l'un commande l'autre, et ainsi de suite dans un ordre déterminé.

B. Cycle du nycthémère. — Dans l'albuminurie intermittente de Pavy et Teissier les phénomènes morbides se produisent à certaines heures régulières de la journée pour disparaître ensuite. Certaines autres albuminuries intermittentes ne se manifestent aussi que par périodicité régulière, presque toujours diurnes et vers le milieu de l'après-midi.

Pour les albuminuries digestives et orthostatiques le déterminisme de ces intermittences est facile à expliquer : elles sont sous la dépendance de la digestion ou de la station debout : il suffit de changer les heures des repas ou du lever pour changer aussi l'heure de l'albuminurie.

Mais les phénomènes sont souvent plus complexes. On peut dire que tous les actes nutritifs, soit physiologiques, soit morbides, sont intermittents et suivent un cycle assez régulier dans le cours du nycthémère.

Les recherches sur l'élimination et la toxicité des urines ont montré que celles du jour sont plus toxiques et narcotisantes,

celles de la nuit émises le matin sont convulsivantes et moins toxiques. Péhu a étudié après d'autres auteurs la nycturie et ses modalités au cours des maladies, des cardiopathies latentes, etc.

On sait que le maximum de la fièvre s'observe générale-

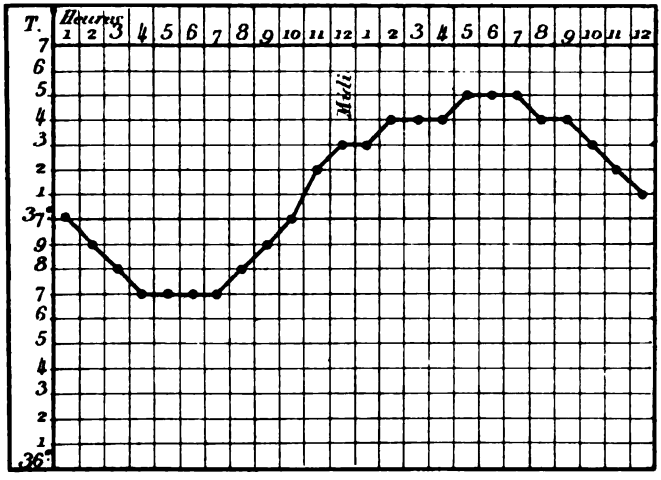


Fig. 119.
Schéma du cycle de la température normale de l'adulte pendant un nycthémère.
Le maximum est entre cinq et sept heures après-midi ; et le minimum entre cinq et sept heures du matin.

ment à la fin de l'après-midi ; à ce moment aussi se mani festent au maximum par exemple certaines albuminuries indépendantes de la digestion ou de la station debout ; il en est de même pour une série de phénomènes normaux.

Charrin à propos d'un cas d'albuminurie à maximum post-méridien (vers quatre heures de l'après-midi) a réuni dans un même graphique les courbes de la température, de l'élimination moléculaire et toxique, de la pression, de l'absorption de l'oxygène, comparées à celle de l'albumine.

Or la température normale (voir fig. 119) présente son maximum à ce moment, ainsi d'ailleurs que la température de l'urine (RICHET). On a montré que l'absorption d'oxygène (FAUDÉRICQ), la toxicité urinaire (BOUCHARD, CHARRIN), l'élimination moléculaire mesurée par la cryoscopie, la pression artérielle,

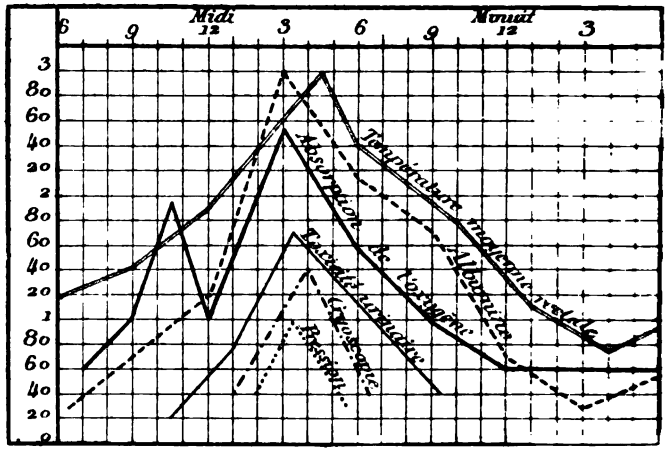


Fig. 120.

Schéma des courbes de la température, de l'absorption de l'oxygène, de la pression, de l'élimination urinaire et de l'albuminurie, dans un cas d'albuminurie post-méridienne (CHARRIN).

On voit le maximum de toutes ces courbes s'élever au même moment, de trois à six heures après-midi.

présentent précisément aussi leur maximum dans l'après-midi de trois à six heures du soir; de telle sorte qu'on *voit les courbes normales et pathologiques s'élever toutes ensemble à ce moment.*

Il est donc manifeste que les phénomènes de la nutrition suivent la même courbe, et que la plus grande intensité des échanges est à ce moment de la journée. L'homme bien portant éprouve alors la sensation du maximum d'énergie physique et

intellectuelle, moins las que le soir et plus en état d'excitation normale que le matin.

Les courbes doivent d'ailleurs varier quelque peu avec les individus; les uns peuvent présenter leur maximum de nutrition le soir, les autres le matin. On peut en effet faire varier et intervertir les cycles normaux de la température et de la

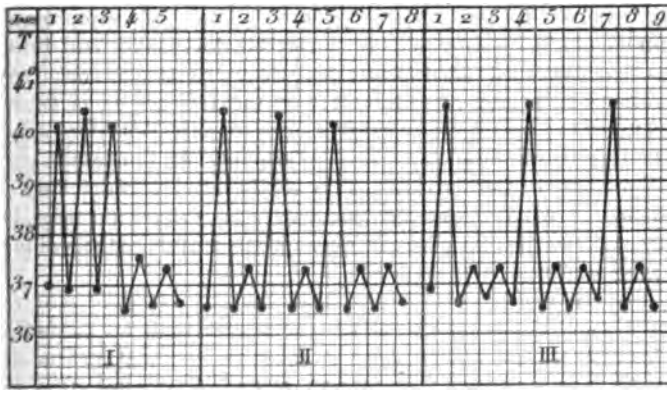


Fig. 121.
Intermittence des accès palustres.
I, type quotidien. — II, type tierce. — III, type quarte.

nutrition. L'influence des différentes périodes des vingt-quatre heures ne tient pas seulement aux influences cosmiques du jour et de la nuit, de la lumière et de l'obscurité, mais aussi à l'habitude que nous avons contractée de nous fatiguer ou de nous reposer, de manger ou de digérer ou d'être à jeun à telle ou telle heure. L'habitude de la nutrition qui en est la conséquence est à la fois individuelle et héréditaire, au point de ne pouvoir être modifiée que par un changement voulu, et prolongé pendant longtemps, de l'emploi des différentes périodes de la journée. Divers auteurs l'ont essayé pour la température normale chez des sujets qui veillaient la nuit et dormaient le jour (veilleuses

hospitalières) ; TOULOUSE, PIÉRON et MAUREL ont réussi cette inversion thermique, à condition de prolonger l'expérience pendant longtemps.

En tout cas les cycles pathologiques du nycthémère sont réglés sur le modèle des cycles normaux.

2° Maladies intermittentes et périodiques. — L'intermittence des symptômes ou d'une succession de symptômes au cours d'une même maladie est un fait des plus curieux. Rappelons les accès d'impaludisme dont les intermittences sont irrégulières ou périodiques ; les accès du même genre de la fièvre récurrente ; les accès intermittents des suppurations viscérales. Nous pouvons citer, à côté de l'exemple de l'impaludisme, l'épilepsie, la folie périodique, la goutte, etc. Pourquoi l'organisme ne réagit-il que par moments à une cause qui persiste toujours en lui. On peut invoquer un mécanisme pathogénique assez différent suivant les cas.

a. *Immunité passagère.* — L'observation des faits montre que, dans l'impaludisme et le typhus récurrent, les parasites passent en abondance dans le sang au moment des accès, puis se réfugient dans la rate ou plutôt sont arrêtés dans la rate dans l'intervalle des accès. Certaines propriétés phagocytaires ou humorales expliquent en partie ces faits. GABRYTCHEWSKI a montré que le sérum est bactéricide pour les spirilles dans l'intervalle des accès de la fièvre récurrente.

b. *Accumulations des doses.* — On peut concevoir certains troubles pathologiques comme causée par des produits toxiques qui n'agissent que lorsque une certaine dose est atteinte ; à ce moment éclate l'accès morbide : migraine, crise d'épilepsie, accès de goutte, etc. Dans l'intervalle des accès l'organisme n'est pas saturé, on peut le comparer à un vase vide mais qui se remplit peu à peu ; au moment où il est plein se produit le déclanchement qui amène l'accès morbide. Il semble à l'observateur superficiel que dans ce cas ce soit la dernière goutte qui a seule fait déborder le vase ; cela est vrai mais il était nécessaire que goutte à goutte le vase se fut rempli, c'est-à-dire que l'organisme se soit saturé de substances toxiques. Ces accès pén-

diques sont souvent des sortes de décharges favorables comme cela se voit dans l'accès de goutte ou de migraine après lesquels le sujet éprouve une sensation de bien-être et de soulagement.

c. *Sommation des excitations.* — Il peut se produire aussi un phénomène voisin du précédent et analogue à ce que l'on appelle en physiologie la sommation des excitations. Pour amener la réaction d'un muscle ou d'un nerf il est souvent nécessaire, dans les expériences physiologiques, de répéter les excitations jusqu'à ce que leur somme produise l'effet voulu ; aucune des excitations partielles n'aurait suffi à ce que produit leur somme. Cette explication est applicable par exemple à l'accès d'épilepsie Jacksonnienne où la crise ne semble survenir que lorsqu'il y a une sorte d'accumulation des excitations; on dit encore que dans ces cas le cerveau se charge et se décharge tour à tour à la façon d'une bouteille de Leyde.

c. *Fatigue intermittente d'un organe.* — Ce mécanisme est en jeu dans certaines affections intermittentes ou périodiques intéressant le système circulatoire. La *claudication intermittente* est un phénomène bien connu chez les animaux et chez l'homme. La boiterie ne se produit pas au début de la marche et ne survient que lorsque, par suite du fonctionnement accéléré, l'insuffisance de la circulation artérielle arrête le fonctionnement musculaire. Cette explication peut servir pour certains accès liés à des troubles de la circulation des organes. Comme dit Grasset, il y a une *claudication intermittente des organes.* Les accès d'asystolie sont intermittents; l'angine de poitrine provient d'une insuffisance passagere de la circulation cardiaque sous l'influence d'une excitation pathologique, d'un trouble d'un organe tel que le poumon ou l'intestin qui nécessite une plus grande circulation et fait *boiter le cœur.*

Les divers mécanismes précédents peuvent d'ailleurs se réunir pour produire les maladies ou les accidents intermittents.

§ 4. — Influence des maladies entre elles

L'évolution des maladies est souvent modifiée par celle d'une autre maladie qui peut être antérieure ou concomitante.

1° Maladies successives. — La succession des processus peut se produire pour la même maladie ou pour des maladies différentes.

α) Nous avons vu que l'atteinte primitive d'une maladie peut *immuniser* contre cette maladie ou une maladie de même genre. Ainsi la variole confère l'immunité presque absolue contre une seconde atteinte. Nous avons vu que cette immunité est variable avec les maladies ; c'est ainsi qu'on admet que l'action du vaccin Jennerien ne se prolonge que pendant quelques années. Cela varie aussi avec les sujets ; certains sont vaccinés pour toute leur vie d'autres pour un petit nombre d'années.

Une maladie peut aussi *prédisposer* à une récidive ; l'érysipèle à répétition est très fréquent. Mais dans ces cas il n'est pas toujours facile de dire s'il s'agit d'une nouvelle infection ou simplement du réveil d'une infection restée latente. En général la tuberculose prédispose au lieu de vacciner ; mais là encore il s'agit le plus souvent de l'évolution en plusieurs stades d'une seule et même infection dont on n'a pas guéri.

β) Lorsqu'il s'agit de deux *maladies différentes*, on peut envisager les mêmes effets d'immunisation ou de prédisposition de l'une par l'autre. L'immunisation par virus différent est très douteuse ; elle n'existe en pratique que pour la vaccine qui préserve de la variole, et probablement s'agit-il d'une même infection à modalité différente ; c'est du moins ce que soutient l'école de Chauveau. Le plus souvent, il y a une prédisposition très nette donnée par certaines maladies à l'évolution d'autres infections. Ceci rentre dans la loi générale que tout ce qui affaiblit un sujet le prédispose aux maladies en général et aux infections en particulier. C'est ainsi que les convalescents sont exposés plus que d'autres à la tuberculose ; mais on doit se demander s'il ne s'agit pas là du réveil d'une maladie latente sous l'influence d'un affaiblissement quelconque de l'organisme.

γ) Enfin une maladie aiguë peut *réveiller une maladie ancienne* qui paraissait complètement éteinte. On connaît le retour de l'impaludisme sous l'influence d'un traumatisme, d'une intoxication ou d'une maladie infectieuse. M. Pierret et son école. Pauly dans sa thèse, ont montré par des faits précis le réveil

d'anciennes affections nerveuses, après de longues années, sous l'influence d'une infection ou de toute autre cause. C'est ainsi qu'une ancienne paralysie infantile peut être réveillée par une infection et l'on voit se développer alors des symptômes nouveaux ajoutés aux troubles d'atrophie et de paralysie chronique que présentaient les malades depuis leur enfance (PAULY). MM. BALLET et DUTHIL ont fait des constatations analogues. Tout cela est d'un haut intérêt en pathologie générale. L'ancienne lésion joue en quelque sorte le rôle d'une épine qui localise et appelle pour ainsi dire les nouveaux processus morbides. C'est ce qui se passe encore pour une ancienne endocardite parfaitement cicatrisée, parfois même latente, et sur laquelle viendra se greffer une infection quelconque et se localiser par exemple une septicémie générale. En pratique, deux cas peuvent se présenter : la lésion ancienne a été diagnostiquée et reconnue, et dès lors, le réveil ou le rappel ne fait aucun doute; ou bien la lésion primitive a passé complètement inaperçue, et ce n'est que par un examen anatomo-pathologique soigneux que l'on arrive à reconstituer les deux phases du processus morbide.

2° Maladies concomitantes. — Deux maladies aiguës peuvent évoluer ensemble chez un même sujet. On voit par exemple s'allier la diphtérie et la scarlatine, la fièvre typhoïde et la pneumonie, la tuberculose aiguë et la fièvre typhoïde. Plus souvent encore il s'agit d'une maladie aiguë évoluant au cours d'une maladie chronique : toute maladie chronique en effet constitue en quelque sorte une prédisposition au développement d'une intoxication ou d'une infection aiguë. Il faut distinguer naturellement de ces cas ceux où il y a épisode aigu de même nature au cours d'une maladie chronique, par exemple l'attaque de goutte au cours de la dyscrasie goutteuse.

Tout ce que nous avons dit à propos des associations microbiennes montre que des virus peuvent contaminer ensemble ou successivement un organisme et se développer côte à côte, chacun aggravant le plus souvent le pronostic de la maladie causée par l'autre; l'exemple le plus classique est celui de l'asso-

ciation du bacille de la diphtérie et du streptocoque qui donne les formes les plus graves de diphtérie infectieuse.

Il reste à considérer le cas où les virus concomitants forment des *hybrides* et le cas si discuté d'*antagonisme*.

3° Maladies hybrides. — C'est un fait très curieux que, de même qu'en zoologie deux animaux d'espèce différente peuvent engendrer un hybride, de même, en pathologie, deux virus différents peuvent s'allier et agir ensemble de telle sorte que la lésion ou la maladie produite tienne à la fois des deux et présente des caractères mixtes. L'exemple le plus célèbre est celui du *chancre mixte* ; Rollet a démontré par des preuves irréfutables que ce chancre est constitué par l'alliance des deux virus de la syphilis et du chancre mou, et que chacune des deux maladies évolue dans la même lésion en modifiant simplement les caractères de sa voisine. Les expériences d'inoculation de chancres mous de Rollet n'ont laissé aucun doute à cet égard. Cette découverte fut d'abord très critiquée et l'on qualifiait plaisamment le chancre hybride de Rollet du nom de « *mulet* » ; mais comme dit M. Bard ce mulet a fait le tour du monde.

Un autre exemple de l'hybridation de deux maladies est celui de la *typho-malaria* où l'on voit se développer ensemble les symptômes de la fièvre typhoïde et ceux de la malaria donnant ainsi un type morbide mixte.

4° Antagonismes. — On a beaucoup parlé autrefois de l'antagonisme de certaines maladies. On a pensé qu'il y avait antagonisme entre le cancer et la tuberculose, entre celle-ci et l'emphysème, entre la tuberculose et la fièvre typhoïde, etc.

Claude a montré dans une excellente étude que non seulement le cancer et la tuberculose ne présentent pas d'antagonisme, mais que ces deux lésions peuvent évoluer sur le même sujet et même côte à côte dans la même lésion, et qu'on peut avoir des tumeurs à la fois cancéreuses et tuberculeuses, avec les réactions histologiques propres à chacune d'elles. Il y aurait même là dans ces cas une sorte d'hybride.

De même, loin d'être en antagonisme, la fièvre thyphoïde

et la tuberculose se présentent très souvent ensemble chez le même sujet; tantôt l'une, tantôt l'autre a évolué la première; généralement c'est la tuberculose qui existait sous une forme quelconque au moment où se développe la fièvre typhoïde. Granulie et fièvre typhoïde peuvent se présenter ensemble et sous une forme clinique parfois fort délicate à diagnostiquer, et souvent une des maladies échappe au clinicien avant les constatations anatomo-pathologiques. Très souvent, la fièvre typhoïde prédispose à une tuberculose ultérieure parfois très grave.

Il est bien certain cependant que certaines maladies présentent un certain antagonisme entre elles; cela paraît d'ailleurs tenir plus aux qualités du terrain qu'à la cause même de la maladie. Ainsi il semble que le terrain arthritique convienne mal au développement de la tuberculose; en réalité la tuberculose contagionne bien les arthritiques mais revêt chez eux une forme ordinairement bénigne, à tendance fibreuse et qui passe souvent inaperçue; de telle sorte qu'il semble y avoir moins de tuberculeux chez les arthritiques alors qu'il y a simplement moins de tuberculoses graves. M. Poncet a même soutenu que la tuberculose dans sa forme bénigne et inflammatoire peut créer l'arthitisme. Il est bien certain que, comme l'a démontré le professeur lyonnais, la tuberculose peut créer un grand nombre d'affections autrefois qualifiées arthritiques, et spécialement certaines formes de rhumatismes que l'auteur a réunis sous le nom de rhumatisme tuberculeux. La tuberculose semble même pouvoir créer le ralentissement de la nutrition qui conduit à l'obésité; il y a des obèses qui ne le sont devenus qu'à propos d'une tuberculose bénigne. Lorsqu'elle agit par des toxines très atténuées, la tuberculose peut sans doute imprimer au terrain une nutrition spéciale parfois ralentie qui peut conduire à certaines manifestations que l'on a toujours rattachées à la famille arthritique; il est bien certain que ce n'est pas le fait de la tuberculose virulente telle qu'on l'observe dans la phtisie ordinaire, mais la tuberculose inflammatoire (Voir deuxième partie) peut déterminer ces modifications de terrain et ces lésions atténuées.

D'autres antagonismes, non plus entre des maladies mais

entre certaines affections, ou entre une affection organique et une maladie générale, sont certains. M. Tripier soutient l'antagonisme entre les lésions valvulaires du cœur et la tuberculose pulmonaire en évolution. Sans doute, on peut rencontrer chez les cardiaques de la tuberculose pulmonaire, mais ces lésions sont éteintes lorsque la cardiopathie est en état d'activité, et, réciproquement, la maladie du cœur est silencieuse lorsque la tuberculose pulmonaire évolue. La tubercule semble avoir besoin d'une certaine sécheresse de terrain pour évoluer et la congestion passive qui se produit au niveau du poumon dans l'asystolie et au cours des maladies organiques du cœur semble bien antagoniste de l'évolution du tubercule.

§ 5. — De la guérison et de la mort et des suites des maladies

Bien qu'il n'y ait un processus unique et une pathogénie univoque ni de la guérison, ni de la mort, dans les maladies, il est intéressant d'aborder quelques considérations générales sur ces deux sujets. D'autre part la guérison est le plus souvent incomplète et surviennent après les maladies des *suites lointaines* qu'il est du plus haut intérêt de bien connaître.

A) — Guérison

La guérison c'est la cessation de la maladie, ou encore le retour à la santé. Nous verrons combien, malgré sa simplicité apparente, cette notion comporte d'inconnues, et combien il est difficile parfois d'attribuer une limite précise au temps au bout duquel la guérison peut être considérée comme complète.

Et tout d'abord comment et par quels phénomènes se produit la guérison. Nous avons vu que la maladie est toujours suivie d'une période plus ou moins longue que l'on appelle la convalescence et pendant laquelle persistent certains symptômes morbides et certaines suites de la maladie ; il est impossible de dire où finit la convalescence et où commence la guérison. Il faut considérer les choses ainsi : la guérison s'établit

progressivement, commence pendant la convalescence, et n'est définitive, lorsqu'elle l'est, qu'au moment où tous les symptômes morbides ont disparu et où toutes les lésions sont réparées.

La guérison commence avec la convalescence et porte d'abord sur les symptômes généraux. Ceux-ci disparaissent les premiers : délire, fièvre, etc. La sécrétion urinaire se rétablit et il y a retour manifeste, parfois très brusque, vers la santé. Nous avons vu que ces phénomènes s'établissent souvent sous forme de crises. A partir de ce moment on dit vulgairement que le malade est guéri. Cependant il n'en est rien si l'on va au fond des choses; le délire a disparu, mais la faiblesse nerveuse persiste ; la température a baissé, mais c'est souvent pour faire place à de l'hypothermie; les différentes fonctions se sont rétablies en partie, mais il persistera des troubles de la nutrition pendant toute la convalescence. La guérison de la lésion se fait toujours en dernier lieu et pendant longtemps quelques troubles persistent localement alors même que le malade paraît parfaitement guéri.

Pour que la guérison soit complète il faudrait que tout symptôme morbide ait disparu et que toute lésion soit complètement réparée sans laisser de traces. Cette guérison idéale est rare et nous allons voir qu'il y a toute une série de *suites éloignées des maladies aiguës*, même dans les cas les mieux guéris. Mais, au sens ordinaire du mot, on dit qu'un malade est guéri lorsqu'il n'a plus de troubles généraux et que la lésion locale a été suffisamment réparée pour ne pas entraver notablement le jeu de l'organe atteint. Examinons tous ces facteurs

La disparition des troubles morbides généraux ou fonctionnels peut être complète; il y a même bien des cas où une modification heureuse de la nutrition suit la maladie, et l'on voit certains sujets, surtout les jeunes, se mieux porter et présenter une nutrition plus active après la guérison.

Au point de vue des lésions, plusieurs phénomènes se passent. Il faut d'abord qu'il y ait disparition, balayage en quelque sorte des éléments détruits, mortifiés, devenus non seulement inutiles mais encombrants et dangereux, par exemple pour le pus

d'un abcès, l'exsudat d'une pneumonie, etc.; en dehors des phénomènes d'évacuation, ce balayage se fait principalement par les globules blancs. Il faut ensuite que les tissus lésés se réparent. Cette réparation est rarement intégrale; le plus souvent les réactions conjonctives altèrent les tissus en même temps qu'elles les réparent et une cicatrice est le résultat de ce processus. La cicatrice elle-même peut évoluer pendant longtemps, se rétractant progressivement; cela est visible pour les cicatrices extérieures et se passe d'une façon analogue pour les cicatrices des organes. Il y a souvent aussi réparation de la lésion, non par le tissu conjonctif, mais par une véritable régénération de l'organe lui-même. Ces réparations d'organes avec régénération du tissu noble et des cellules parenchymateuses ont été observées expérimentalement à la suite de l'ablation de fragments du foie ou du rein (Carnot, Kahn). Il y aurait même parfois hypertrophie locale sous l'influence de cette régénération. A la suite des maladies, ces régénérations doivent être moins complètes et leur existence est contestée, notamment par M. Tripier.

Enfin la guérison entraîne quelquefois l'hypertrophie compensatrice d'un autre organe en connexion physiologique avec l'organe lésé. L'hypertrophie peut porter sur l'organe lui-même : hypertrophie du cœur compensatrice des affections valvulaires, hypertrophie d'un rein pour compenser ou suppléer le rein malade.

Mais nous voyons que déjà nous abordons un ordre de phénomènes nous montrant que la guérison absolue paraît bien rare et qu'il reste presque toujours une modification pathologique quelquefois insignifiante, quelquefois utile, le plus souvent nuisible. Ce que nous allons développer sur ce point montrera combien nous avions raison d'être hésitant sur la signification à accorder au mot guérison et sur le moment souvent incertain où celle-ci se produit lorsqu'elle arrive.

B) — Suites éloignées des maladies

Ces suites sont tellement fréquentes, si souvent méconnues, et si souvent l'origine d'autres maladies ou d'autres affections qu'on ne saurait trop y insister. Toute maladie peut imprimer à l'or-

ganisme des modifications telles qu'elles ne disparaîtront jamais, ou que leur répercussion sera toujours possible, même dans les cas les mieux guéris en apparence. Ces suites éloignées peuvent porter sur le sujet lui-même ou sur sa descendance.

1° Suites héréditaires des maladies. — Nous avons vu au chapitre de l'hérédité, que toute maladie des parents peut influer sur la descendance, soit en transmettant cette maladie elle-même, soit en transmettant des tares, des dystrophies, causées par l'état même des parents, ou par les altérations imprimées à l'enfant sous l'influence des toxines d'origine maternelle.

Lors même que la maladie des parents paraît guérie elle a pu laisser une imprégnation des cellules génératrices telle que son influence se retrouve dans la descendance. Un certain degré d'immunité peut aussi être conféré des parents à l'enfant. (Pour toutes ces questions voir les chapitres de l'Hérédité (1re partie) et de l'Immunité (3e partie).

2° Suites personnelles des maladies. — Ces suites seront naturellement d'autant plus durables que la maladie aura été ou chronique ou d'une acuité très intense. On peut classer ces suites de la façon suivante : suites organiques ou séquelles ; suites au point de vue de la nutrition ; et enfin suites au point de vue des réactions humorales et de l'immunité ; ce qui n'est en somme qu'une des formes des modifications de la nutrition.

a. *Séquelles des maladies.* — La maladie la mieux guérie en apparence peut laisser certaines altérations latentes des organes qui se manifesteront plus tard, soit par un rappel de la maladie, soit en attirant pour ainsi dire certaines intoxications ou infections, soit enfin en finissant par déterminer des lésions avec conséquences fonctionnelles.

Toutes les *cicatrices* sont en somme des séquelles des lésions qui les ont produites. Lorsque ces cicatrices portent sur un organe important, elles peuvent finir par déterminer une *lésion chronique*, et l'évolution d'une maladie grave. Ainsi, certaines albuminuries dites résiduales ne sont que la suite de cicatrices qui persistent dans la parenchyme rénal. C'est pour cela que

M. Bard les a appelées *albuminuries cicatricielles*. A la suite de la fièvre typhoïde, on voit souvent évoluer, de longues années après, une affection organique du cœur, une myocardite, ou encore des artérites chroniques ; ce sont les *séquelles angio-cardiaques de la fièvre typhoïde* (Landouzy et Siredey). Ici la maladie secondaire ne s'est souvent révélée que très tardivement, après une longue période latente pendant laquelle ont évolué les phénomènes de sclérose artérielle. C'est de la même manière que se produisent la plupart des *affections organiques scléreuses des organes* : les myocardites, les néphrites interstitielles, les cirrhoses du foie, les aortites, etc. C'est là un processus général et l'on peut dire que la *plupart des affections chroniques des organes reconnaissent une cause infectieuse ou toxique souvent très antérieure et qui peut d'ailleurs très bien rester méconnue*. Nous citerons l'impaludisme pour l'aortite, la syphilis pour les anévrysmes de l'aorte, la fièvre typhoïde, la diphtérie pour les myocardites, etc...

Une des maladies sur les suites lointaines de laquelle on ne saurait trop insister, c'est la *syphilis*. Non seulement cette maladie peut durer des années, en présentant les manifestations les plus variées, (qui ne sont pas des *suites* de l'infection spécifique, mais bien des *effets directs spécifiques* aussi), mais, à l'heure où on la croit complètement guérie depuis très longtemps, elle révèle son existence antérieure par des suites extrêmement éloignées, non seulement de l'accident primitif mais encore des dernières manifestations spécifiques. Ces suites éloignées, toujours très graves sont les *accidents parasyphilitiques* de Fournier, au premier rang desquels le tabes et la paralysie générale ; ces redoutables affections sont un des meilleurs exemples des suites éloignées d'une infection paraissant absolument guérie.

Les intoxications agissent généralement par un même mécanisme pour donner également les scléroses d'organes et les maladies chroniques tardives : néphrite scléreuse de la goutte ou du saturnisme, cirrhose alcoolique, artério-sclérose en général. Mais, le plus souvent, la cause toxique persiste jusqu'au moment où apparaît la lésion ; la cirrhose se manifeste chez le buveur en état d'alcoolisme. D'autres fois la cause toxique n'a agi que pen-

dant un certain temps et les effets de cette intoxication passagère peuvent ne se manifester que très longtemps après et être encore plus nettement les suites éloignées d'une intoxication antérieure.

b. *Modifications de la nutrition, immunité.* — Ce sont les maladies aiguës ou chroniques et souvent la répétition des nombreuses infections ou intoxications auxquelles est soumis un sujet pendant sa vie, qui déterminent les modifications de la nutrition aboutissant aux maladies générales et notamment à celles que nous avons appelées maladies de la nutrition et maladies par auto-intoxication. Le terrain spécial à ces maladies a été causé lui-même, soit chez le sujet, soit chez les ascendants dont il tire ces prédispositions morbides, par une série de maladies, d'intoxications, d'infections. C'est ainsi que les maladies de la nutrition, les auto-intoxications, doivent être regardées comme des suites héréditaires ou personnelles d'autres maladies.

Enfin il est une modification de la nutrition qui aboutit à l'*immunité acquise* et que nous avons vu être une des suites, celle-là des plus favorables, des maladies infectieuses (voir Immunité, chapitre III, 3e partie).

C) — Mort

Malgré l'intérêt du sujet, nous serons brefs sur ce point et resterons sur le terrain strictement médical, car les discussions des philosophes et des médecins nous entraîneraient hors des limites de ce précis. Les maladies entraînent la mort, soit subitement, soit progressivement. Même lorsque la mort subite est imprévue et survient chez un sujet sain en apparence, elle est la suite prochaine ou éloignée, d'une maladie dont les lésions sont restées cachées.

On peut, avec Roger, considérer la mort, comme liée à la *cessation de la nutrition cellulaire*. Pour la mort des êtres unicellulaires, cette conception ne rencontre aucune difficulté. Pour les êtres pluricellulaires les phénomènes sont plus complexes; chez eux se produisent à chaque instant des *morts partielles*, c'est-à-dire la destruction d'un certain nombre de cellules qui

en somme la condition paradoxale de la vie de l'ensemble; ınt à la mort de l'être tout entier, elle survient quand cesse _ıutrition dans l'ensemble des cellules.

Cette cessation de la vie, de la nutrition de l'ensemble des -ellules, dépend elle-même de deux grands ordres de causes : naptitude des cellules à assimiler et désassimiler, c'est-à-dire se nourrir, et l'absence dans le milieu intérieur (sang, 'mphe, etc.), ou extérieur (a matériaux nécessaires à la utrition.

Bichat a dit qu'on meurt p eur, le cerveau, ou le pou-'non; il faut bien remarque Roger que la suppression 'un organe, quelle que soit ortance, « ne constitue pas ıa mort, mais la provoque s ıble persiste »; toute fonc-tion, même celle du cœur pe abolie pendant un certain temps, sans que la mort survie..., cela est bien net dans les cas de mort apparente où les sujets reviennent ensuite à la vie. Réciproquement, on peut dire qu'il n'est presque pas de viscère dont la suppression ou l'altération profonde n'entraine pas nécessairement la mort; on meurt par le foie, par le rein, par le corps thyroïde..., etc..., c'est-à-dire que la suppression de la fonction d'un seul de ces organes détermine, directement ou par l'intermédiaire d'autres organes, la cessation de la nutrition de l'ensemble des cellules. On voit par là combien est complexe le mécanisme par lequel les intoxications, les infections et toutes les causes morbides entraînent la mort, en agissant soit d'emblée sur l'ensemble des cellules, soit d'abord sur les organes indispensables à la vie.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE I

INTRODUCTION V

1° Pathologie générale et pathologie spéciale V
2° Les phénomènes morbides, les maladies et affections. . VII
3° Succession des processus pathogéniques IX
4° Nature des causes morbides XI
5° Nature des phénomènes pathologiques, santé ou maladie XIV
6° Importance de la physiologie pathologique XV

PREMIÈRE PARTIE

LES CAUSES DES MALADIES
ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE GÉNÉRALES

SECTION I. — LES CAUSES INTRINSÈQUES, LE SUJET

CHAPITRE I. — CAUSES TENANT A L'ÉTAT DU SUJET. . . 5

ARTICLE I. — Age et sexe . . . . . .

§ 1. Enfance 6
§ 2. Adolescence et jeunesse 12
§ 3. Age adulte 13
§ 4. Vieillesse 14
§ 5. Influence du sexe 15

ARTICLE II. — Prédispositions et tares morbides 16

ARTICLE III. — Fatigue et surmenage 18

§ 1. Généralités 19
§ 2. Effets morbides directement liés au surmenage . . . 23
§ 3. Surmenage physique cause prédisposante des maladies 25
§ 4. Surmenage mental 28

CHAPITRE II. — **HÉRÉDITÉ PATHOLOGIQUE** 33

ARTICLE I. — **Bases histogéniques de l'hérédité** 34

ARTICLE II. — **Différents modes d'hérédité** 40

ARTICLE III. — **Hérédité pathologique en général** 47

ARTICLE IV. — **Hérédité de certaines maladies en particulier** 54

§ 1. Maladies hérédo-familiales 54
§ 2. Hérédité nerveuse 57
§ 3. Hérédité des maladies arthritiques 58
§ 4. Hérédité dans les maladies infectieuses 59

CHAPITRE III. — **TÉRATOLOGIE ; PATHOLOGIE DE L'EMBRYON** 66

ARTICLE I. — **Définition, généralités** 66

ARTICLE II. — **Tératogénie** 69

ARTICLE III. — **Etiologie tératogénique chronologique** . . . 73

§ 1. Causes tératogéniques agissant avant la fécondation . 73
§ 2. Développement sans fécondation (parthénogénèse) . . 76
§ 3. Accidents de la fécondation (diplogénèse) 77
§ 4. Modifications tératogéniques de la segmentation . . 80
§ 5. Modifications tératogéniques du blastoderme 81
§ 6. Modifications de l'embryon ou de ses annexes 82

ARTICLE IV. — **Principaux processus tératogéniques** . . . 83

SECTION II. — **LES CAUSES MÉCANIQUES ET PHYSIQUES**

CHAPITRE I. — **AGENTS MÉCANIQUES** 94

§ 1. Commotion, choc nerveux 95
§ 2. Contusion 97
§ 3. Compression 99
§ 4. Traumatismes avec plaies 100
§ 5. Action générale des traumatismes 103

CHAPITRE II. — **CHALEUR ET FROID** 106

ARTICLE I. — **Chaleur** 106

§ 1. Brûlures 107
§ 2. Accidents produits par l'augmentation de la température ambiante 109

ARTICLE II. — **Le froid** 111
§ 1. Le froid et la vie 112
§ 2. Effets pathologiques du froid 114

CHAPITRE III. — **PRESSION BAROMÉTRIQUE** 119
ARTICLE I. — **Troubles par diminution de pression** 121
§ 1. Asphyxie ordinaire par diminution de pression de l'oxygène 121
§ 2. Troubles et réactions produits par l'altitude 123
ARTICLE II. — **Troubles par augmentation de pression** . . 129

CHAPITRE IV. — **LUMIÈRE** . . . . . .
ARTICLE I. — **La lumière et la vie** 132
§ 1. Action sur les microbes 134
§ 2. Action sur les animaux 134
§ 3. Action sur l'homme 138
ARTICLE II. — **La lumière agent pathogène** 140
§ 1. Lésions aiguës de la peau dues à la lumière 140
§ 2. Pathogénie de ces lésions 141
§ 3. Lésions chroniques de la peau dues à la lumière . . . 141
§ 4. Lésions produites par la lumière sur une peau malade ou hypersensible 142
ARTICLE III. — **Action de la lumière sur les tissus malades** . 143
§ 1. Applications locales 143
§ 2. Applications générales 146

CHAPITRE V. — **ÉLECTRICITÉ** . . . . . .
ARTICLE I. — **L'électricité et la vie** 151
§ 1. Sources d'électricité et formes des courants 151
§ 2. Effets physiologiques 158
ARTICLE II. — **L'électricité cause pathogène** 161
§ 1. Accidents causés par la foudre 161
2. Accidents dus à l'électricité industrielle 162
ARTICLE III. — **Action de l'électricité sur les tissus malades** 165

CHAPITRE VI. — **RAYONS X. RADIOTHÉRAPIE** 168
ARTICLE I. — **Les rayons X, le radium et la vie** 168
§ 1. Les rayons X 168

§ 2. Dégénérescences cellulaires (surcharge et infiltration). 355
§ 3. Atrophie, hypertrophie 363

SECTION II. — **RÉACTIONS ANATOMIQUES TISSULAIRES**

CHAPITRE I. — **INFLAMMATION** 367

§ 1. Etiologie et pathogénie de l'inflammation 371
§ 2. Histogénèse de l'inflammation 378
§ 3. Rôle de l'inflammation 390

CHAPITRE II. — **INFLAMMATIONS NODULAIRES : TUBERCULOSE** 393

ARTICLE I. — **Tubrculose à bacille de Koch** 393

§ 1. Histologie pathologique des lésions tuberculeuses . . 395
§ 2. Spécificité des lésions tuberculeuses 401
§ 3. Evolution des lésions tuberculeuses 403
§ 4. Tuberculose inflammatoire et septicémique 408

ARTICLE II. — **Inflammations nodulaires en dehors de la tuberculose à bacille de Koch** 411

§ 1. Pseudo-tuberculoses vraies 412
§ 2. Pseudo-tuberculoses par parasites végétaux 413
§ 3. Autres maladies microbiennes nodulaires 414

CHAPITRE III. — **SUITES DE L'INFLAMMATION ; PROCESSUS ANATOMIQUES DIVERS** 419

ARTICLE I. — **Suppuration** 419

ARTICLE II. — **Nécrose, gangrène** 431

ARTICLE III. — **Processus pseudo-membraneux** 436

CHAPITRE IV. — **TUMEURS** 441

ARTICLE I. — **Généralités** 442

ARTICLE II. — **Caractères histologiques, classification et principaux types** 448

§ 1. Caractères anatomo-pathologiques généraux des tumeurs 448
§ 2. Classification des tumeurs 453
§ 3. Principaux types de tumeurs 456

ARTICLE III. — **Origine et nature de tumeurs** 478

§ 1. Théories cellulaires 480
§ 2. Théories parasitaires du cancer 485

TROISIÈME PARTIE

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

SECTION I. — TROUBLES GÉNÉRAUX DE LA NUTRITION ET DES ÉCHANGES

CHAPITRE I. — TROUBLES GÉNÉRAUX DE LA NUTRITION. 507

ARTICLE I. — **Aliments, ration d'entretien.** 507
§ 1. Aliments 507
§ 2. Ration d'entretien. 516

ARTICLE II. — **Inanition et suralimentation** 522
§ 1. Inanition 522
§ 2. Alimentation surabondante 524

ARTICLE III. — **Mesure de la nutrition.** 528

ARTICLE IV. — **Les maladies de la nutrition en général** . . 533

CHAPITRE II. — TROUBLES D'UTILISATION DE L'ALBUMINE. 542

ARTICLE I. — **Les déchets azotés à l'état normal** 542

ARTICLE II. — **Hyperazoturie et hypoazoturie** 548
§ 1. Signification pathologique générale de l'azoturie . . . 549
§ 2. Pathogénie de l'azoturie. 551
§ 3. Uricémie, uraturie, goutte. 556

CHAPITRE III. — TROUBLES D'UTILISATION DU GLYCOGÈNE, GLYCÉMIE, GLYCOSURIE, DIABÈTE. 564

ARTICLE I. — **Glycosuries** (non diabétiques) 565
§ 1. Glycosuries sans hyperglycémie. 566
§ 2. Glycosuries par hyperglycémie 567

ARTICLE II. — **Diabètes sucrés.** 571
§ 1. Données préalables sur la pathogénie du diabète . . . 571
§ 2. Théories pathogéniques du diabète. 573

CHAPITRE IV. — TROUBLES D'UTILISATION DES GRAISSES, OBÉSITÉ. 582
§ 1. Utilisation normale des graisses. 582
§ 2. Les graisses dans divers processus pathologiques. . . 584
§ 3. Les graisses et l'obésité 586

CHAPITRE V. — TROUBLES DE L'UTILISATION DU PHOSPHORE 592

ARTICLE I. — **Le phosphore et la vie** 592

ARTICLE II. — **Eliminations phosphorées, phophaturies** . . 599

§ 1. Éliminations phosphorées normales 599

§ 2. Phosphaturies pathologiques 602

CHAPITRE VI. — TROUBLES DES ÉCHANGES DU CHLORURE DE SODIUM 610

§ 1. Rôle physiologique du chlorure de sodium 610

§ 2. Le chlorure de sodium en pathologie générale 617

§ 3. Le chlorure de sodium en pathologie rénale 620

§ 4. Pathogénie générale des œdèmes. Rôle du NaCl 626

§ 5. Le chlorure de sodium et l'infection 635

§ 6. Le chlorure de sodium dans quelques autres maladies 638

SECTION II. — **AUTO-INTOXICATIONS**

1° Origine des auto-intoxications 644

CHAPITRE I. — AUTO-INTOXICATIONS PAR TROUBLES DES FONCTIONS DU TUBE DIGESTIF ET DU FOIE 644

ARTICLE I. — **Auto-intoxications gastro-intestinales** 644

§ 1. Auto-intoxications d'origine stomacale 645

§ 2. Auto-intoxications d'origine intestinale 647

ARTICLE II. — **Auto-intoxications par troubles des fonctions du foie** 650

§ 1. Insuffisance hépatique 650

§ 2. Physiologie pathologique des ictères 661

CHAPITRE II. — AUTO-INTOXICATIONS PAR TROUBLES DES FONCTIONS DU REIN 670

ARTICLE I. — **Urémie, toxicité urinaire** 671

§ 1. Généralités 671

§ 2. Théorie pathogénique de l'urémie 672

§ 3. Théories de M. Bouchard : multiplicité des poisons urinaires 678

§ 4. Théorie de la sécrétion interne du rein 688

ARTICLE II. — **La fonction rénale d'après l'analyse physique et chimique** 691

§ 1. Troubles de l'élimination rénale des chlorures et des molécules élaborées 693
§ 2. Troubles de l'élimination rénale des substances artificiellement introduites 701

ARTICLE III. — **Anuries et polyuries** 706
§ 1. Anuries 706
§ 1. Polyuries 717

ARTICLE IV. — **Albuminuries** 725
§ 1. Les albumines urinaires. 726
§ 2. Physiologie pathologique de l'albuminurie 729
§ 3. Classification pathogénique des albuminuries 739

ARTICLE V. — **Conception générale de l'urémie et de la perméabilité rénale**. 749

CHAPITRE III. — **AUTO-INTOXICATIONS PAR TROUBLES DES FONCTIONS DES GLANDES ANTITOXIQUES**. . . . 760

ARTICLE I. — **Auto-intoxications par troubles de fonctionnement des capsules surrénales** 761
§ 1. Principales données physiologiques 761
§ 2. Insuffisance capsulaire. 762
§ 3. Hyperfonctionnement des capsules surrénales 764

ARTICLE II. — **Auto-intoxications par troubles de fonctionnement du corps thyroïde**. 766
§ 1. Principales données physiologiques 767
§ 2. Insuffisance thyroïdienne. 772
§ 3. Hyperfonctionnement du corps thyroïde 774

SECTION III. — **RÉACTIONS GÉNÉRALES CONTRE L'INTOXICATION ET L'INFECTION**

CHAPITRE I. — **RÉACTIONS DES CELLULES ET DES ORGANES CONTRE L'INFECTION ET L'INTOXICATION** 778

ARTICLE I. — **Réactions cellulaires défensives contre l'infection et l'intoxication** 778
§ 1. Phagocytose. 779
§ 2. Leucocytose 790

ARTICLE II. — **Réactions directes des organes contre les poisons**. 824
§ 1. Rôle du sang et des leucocytes 826
§ 2. Rôle du tube digestif et du foie 828

§ 3. Rôle des autres glandes antitoxiques . . . . . 8[illegible]
§ 4. Élimination des poisons . . . . . 8[illegible]

ARTICLE III. — **Réactions directes des organes contre l'infection** . . . . . 8[illegible]

§ 1. Réactions du tissu cellulaire . . . . . 8[illegible]
§ 2. Réactions des ganglions . . . . . 8[illegible]
§ 3. Réactions de la rate . . . . . 8[illegible]
§ 4. Réactions des séreuses . . . . . 8[illegible]
§ 5. Réactions des organes viscéraux 862

CHAPITRE II. — **RÉACTIONS HUMORALES** 869

ARTICLE I. — **Généralités** 870

ARTICLE II. — **Pouvoir bactéricide des humeurs** 875

§ 1. Pouvoir bactéricide en général 876
§ 2. Pouvoir bactériolytique (phénomène de Pfeiffer) . . . 878
§ 3. Mécanisme des pouvoirs bactericide et bactériolytique. 879

ARTICLE III. — **Pouvoir cytolytique des humeurs ; hémolyse**. 883

§ 1. Hémolyse ; sérums hémolytiques 884
§ 2. Autres sérums cytolytiques 887
§ 3. Anticytolysines 889
§ 4. Mécanisme de la cytolyse 890

ARTICLE IV. — **Pouvoir agglutinant des humeurs** 891

§ 1. Généralités 892
§ 2. Signification et applications de la propriété agglutinante 903

ARTICLE IV. — **Pouvoir précipitant des sérums** 913

§ 1. Précipitines déterminées par l'injection à un animal du sérum ou des humeurs d'un autre animal 914
§ 2. Précipitines déterminées par l'injection de substances chimiques 917
§ 3. Nature et signification des précipitines 918

ARTICLE V. — **Pouvoir antitoxique des sérums** 918

ARTICLE VI. — **Quelques autres propriétés des sérums** . . . 926

CHAPITRE III. — **IMMUNITÉ, VACCINATION. SÉROTHÉRAPIE** 930

ARTICLE I. — **L'immunité** 930

§ 1. Généralités sur l'immunité 931

§ 2. Mécanisme de l'immunité acquise active 937
§ 3. Hérédité de l'immunité. 953

ARTICLE II. — **Applications de l'immunité ; vaccination, sérothérapie**. 958
§ 1. Vaccination. 958
§ 2. Sérothérapie. 963

SECTION IV. — **TROUBLES DE LA THERMOGÉNÈSE, FIÈVRE, HYPOTHERMIE**

CHAPITRE I. — **TROUBLES GÉNÉRAUX DE LA THERMOGENÈSE. — ÉTIOLOGIE DE LA FIÈVRE** 974

ARTICLE I. — **Régulation thermique** 974

ARTICLE II. — **Pathogénie des fièvres**. 977
§ 1. Fièvres fonctionnelles 978
§ 2. Fièvres nerveuses 980
§ 3. Fièvres toxiques. 983
§ 4. Fièvres infectieuses. 987

CHAPITRE II. — **PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE LA FIÈVRE**. 990
§ 1. De l'hyperthermie expérimentale. 991
§ 2. Nutrition, lésions et calorification dans la fièvre . . . 993

CHAPITRE III. — **DE L'HYPOTHERMIE** 1002
§ 1. De l'hypothermie en général 1002
§ 2. Etiologie et pathogénie cliniques des hypothermies . 1004
§ 3. Mécanisme pathogénique de l'hypothermie 1011
§ 4. Importance diagnostique et pronostique de l'hypothermie. 1019

CHAPITRE IV. — **SIGNIFICATION DE LA FIÈVRE. FAUT-IL LA TRAITER ?** 1021

QUATRIÈME PARTIE

EVOLUTION DES MALADIES

CHAPITRE I. — **DÉBUT DES MALADIES, INCUBATION ; PÉRIODE LATENTE** 1030
§ 1. Effets immédiats, tardifs et éloignés. 1030
§ 2. Explication des effets tardifs et de l'incubation . . . 1033

CHAPITRE II. — **ÉVOLUTION DES MALADIES INFECTIEUSES AIGUES, PÉRIODES, CRISES, RECHUTES, RÉCIDIVES** 1036

§ 1. Les quatre périodes des infections cycliques. 1036
§ 2. Crises 1048
§ 3. Convalescence 1055
§ 4. Rechutes et récidives. 1056

CHAPITRE III. — **MARCHE, FORMES ET TERMINAISON DES MALADIES** 1058

§ 1. Formes générales des maladies. 1058
§ 2. Maladies aiguës et maladies chroniques. 1060
§ 3. Maladies intermittentes et cycliques 1063
1° Maladies cycliques 1063
A. Cycle d'évolution de toute la maladie. 1063
B. Cycle du nycthémère 1064
2° Maladies intermittentes et périodiques 1068
§ 4. Influence des maladies entre elles. 1070
§ 5. De la guérison et de la mort, et des suites des maladies 1074

INDEX ALPHABÉTIQUE

Absorption, 205, — par le tube digestif, 205, — par les voies respiratoires, 206, — par la peau, 206, — par voie sous-cutanée, 207, — par voie veineuse. . . . 208
Acapnie 124
Accouchement 795
Accoutumance 190
Accumulation 201
Acephalien 82
Acholurique (ictère) 669
Achorion 256
Acide, dyscrasie, 540, — urique. . 546
Actinomycose 252, 413
Adaptation (des microbes) 308
Addisson (maladie d'). 763
Addition (théorie) 938
Adénie 467
Adénomes. 475
Adolescence. 12
Adulte (âge). 13
Age 5, 794
Agents toxiques, 181, — animés, 210, — morbides animaux, 215, — physiques (action sur les bactéries), 268, — infectieux (mode d'action) 303
Agglutinant ; pouvoir des humeurs. 891
Agglutination, 894, — dans les maladies 897
Air, infection par 273
Albumine fixe, 529, — troubles d'utilisation, 542, — destruction, 549, — urinaire, 726, — acéto-soluble. 728
Albuminurie, 725, — physiologie pathologique, 729, — classification pathogénique, 739, — des maladies infectieuses, 741, — toxique, 742, — dans les auto-intoxications, 742, — dans les maladies circulatoires, 743, — fonctionnelle, 744, — physiologique, 744, — névro-motrice et circulatoire, 745, — orthostatique. 746, — hépatogène. 747
Albumose 728
Albumosurie. 748
Alcool 196, 513
Alcoolisme. 75, 197
Alexine 871, 880
Alimentation ; surabondante. . . . 524
Aliments 507
Allaitement (immunité conférée par) 956
Altitude, 123, — réactions générales, 125, — cure, 125, — hyperglobulie 126
Amibes 217
Ammoniaque 544
Ammoniémie 675
Amyloïde (dégénérescence) 356
Anaphylaxie 190, 857
Anatomie pathologique générale . 329
Anévrysmes de Rasmussen . . . 405
Angiomes 468
Anguillule intestinale. 242
Ankylostome. 238
Anomalies 66
Anophèles. 221
Antagonistes (question des effets). 971
Antagonisme. 1072
Anticorps 858, 871, 952
Anticytolysines 889

Antihépatique (sérum) 889
Antipyrétiques 1025
Antitoxines. 826, 920
Antitoxique, — glandes, 760, — pouvoir des sérums, 918, — pouvoir, 942, — dans l'immunité 945
Anurie, 700, — calculeuse, 689, 707, — physiologie pathologique, 711, — rapports avec l'urémie . 713
Arsenic. 199
Arthritique (hérédité). 58
Arthritisme 58, 534, 535
Arthropodes. 246
Ascarides 236
Ascite 854
Ascomycètes. 248
Aspergillaires (dermatoses) 251
Aspergillose. 251, 414
Aspergillus fumigatus 251
Asphyxie 120, 121, 129, 130
Atavisme. 45, 74
Athérome. 764
Atrophie 363
Atténuation (des virus). 311
Auto-infection, 286, — degrés . . 287
Auto-intoxication, 20. — origine musculaire, 193, 640, — gastro-intestinale, 644, — origine stomacale, 645, — origine intestinale, 647, — par troubles des fonctions du foie, 650, — par troubles des fonctions du rein, 670, — par troubles des fonctions des glandes antitoxiques, 760, — par troubles de fonctionnement du corps thyroïde 766
Azote, 525, — total 542
Azoturique (diabète) 554
Azoturie (pathogénie), 551, — dans les maladies hépatiques, 554, — et élimination rénale. 555

Bactéries, 257, — invisibles, 259, — classification, 262, — cils des, 263, — reproduction, 264, — nutrition, 265, — rôle des diastases, 266, — sensibilité, 268, — mobilité, 268, — pathogènes, 272, — photogènes, 272, — chromogènes 272
Bactéricide, — pouvoir des humeurs, 875, — pouvoir du sérum 941
Bactériolyse. 936
Bactériolytique, — substance, 858, — pouvoir 878
Bacilles. 258
Bain de lumière, 147, — statique. 148
Barométrique, — pression, 119, — névrose. 119
Bec-de-lièvre 87
Bile 829
Bilharzia hæmatobia. 235
[illegible]ula 68
[illegible] de méthylène (troubles dans [illegible]limination), 657, — méthode. 702
[illegible]océphales. 234
[illegible]lisme. 200
[illegible]ires 107
[illegible]uls. 367
[illegible]er, — théories parasitaires, 485, [illegible] contagiosité, 486, — épidémi[illegible]e, 487, — inoculabilité, 487, — parasites, 489, — myxosporidies. 492
Cancéreux (poisons), 452, — épanchements 853
Capsulaire (insuffisance) 762
Capsules surrénales, — troubles de fonctionnement, 761, — hyperfonctionnement, 764, — réactions . . 831
Carbonate d'ammoniaque 675
Carcinome 474
Caséification. 402
Causes, — des maladies, 1, — efficientes, adjuvantes, prédisposantes, 2, — intrinsèques, 5, — mécaniques, 94, — physiques, 94, — des lésions, 331, — indifférence relative des, 331, — microbiennes, 371, — toxiques, 375, — physiques, 376, — mécaniques. 376
Cavernes 405
Céboccéphalie 92
Cellulaire, — indifférence, 332, — spécificité, 333, — pathologie . . 984
Cellules, — multiplication, 347, — réactions anatomiques, 353, — épithéliales, 353, — géantes . 333
Célosomie. 86
Célosomien 85
Cestodes 232
Chaînes latérales (d'Erlich) . 923, 946
Chaleur. 106

Champignons, 119, — pathogènes, 250, — dermatomycoses, 253, — favus 256
Chimiotaxie 783
Chlorurémie (théorie de la) 678
Chlorure de sodium, 610, — rôle physiologique, 610, — rétention, 617, — élimination pathologique, 618, — dans les néphrites, 620, — en pathologie générale, 617, — en pathologie rénale, 620, — et infection, 635, — et troubles circulatoires, 638, — et troubles du système nerveux 638
Choc nerveux 95, 97
Cholurique (ictère) 668
Chondromes 463
Chromatine 34, 35, 36
Chromatique (réduction) 39
Chromosomes 37
Cils (des bactéries) 263
Climats 109
Coccidies 222
Coccus 258
Coefficient azoturique, 550, — du carbone urinaire total à l'azote total 550
Coma 646
Commotion, 95, — cérébrale, 96, — médullaire 96
Compression 99
Congestion 379
Conjonctives (cellules) 344
Constipation 647
Contagion, — directe, 285, — indirecte 286
Contusion 97
Convalescence 1055
Corps thyroïde, 766, — hyperfonctionnement 774
Couleurs 139
Coup de chaleur 110
Coup de soleil 110, 140
Courants, — galvanique, 151, — faradique, 154, — galvano-faradique, 154, — alternatif, 155, — de haute fréquence 156
Courbes (d'agglutination), 907, — diverses 1050
Créatinémie 676
Crises, 1048, — urinaire, 1052, — humorale et sanguine 1053
Croissance 9
Cryoscopie 694
Cryoscopiques (méthodes) 699
Cryptococcus 249
Cuivre 199
Cycle du mycthémère 1064
Cycliques (maladies) 1063
Cyclopie 91
Cytase 880
Cyto-diagnostic 851
Cytologie 851
Cytolyse 890
Cytolytique (pouvoir des humeurs) 883

Daltonisme 56
Déchloruration (cure) 625
Défense (réactions de) 905
Dégénérescence, — cellulaire, 355, — vitreuse, 356, — amyloïde, 356, — cornée, 357, — aqueuse, 357, — muqueuse, 358, — glycogénique 358, — graisseuse, 359, — pigmentaire 360
Décompression 130
Diabète azoturique, 554, — sucré, 571, — pathogénie, 571, — théories pathogéniques, 573, — rôle du système nerveux, 574, — rôle du pancréas, 575, — causé par un défaut de consommation du sucre, 578, — phosphaturique . 606
Diapédèse 339, 383, 424
Diarrhées 648
Diastases (des bactéries) 266
Diathèses 534
Digestif (tube) 835, 865
Digestion 794
Diphtérie 800
Diplégie cérébrale 55
Diplogénèse 77
Division directe et indirecte . . . 348
Douve — du foie, 235, — du poumon 235
Dyscrasies (acides) 540
Dysthyroïdation 775
Dystrophies 52

Eclampsie 773
Ectopie 89
Ectrodactylie 88
Ectromèle 84
Ectromélie 85

Effets, — immédiats, 192, — retardés, 192, — tardifs 192
Electricité, 151, — statique, 157, — industrielle (accidents dus à l') . 162
Electrocution 164
Elimination provoquée 702
Embryologie 68
Embryon 66, 67
Embryonnaire (période) 67
Enclavement. 92
Endomyces albicans 249
Endothéliales (cellules). 344
Endothéliomes. 461
Enfance 6
Entraînement 22
Eosinophilie. 814
Eosinophiles ; épanchement à cellules 853
Epanchements (rôle du chlorure de sodium), 634, — tuberculeux, 636, — toxicité, 856, — rôle des séreuses 860
Epargne (aliments d') 513
Epithéliomes 469
Epuisement nerveux 20
Equilibre azoté 525
Ergotisme. 199
Etiologie générale 1
Evolution des maladies. 1029
Exaltation de la virulence 311
Exsudation séro-fibrineuse 384

Farcin du bœuf. 253
Fatigue 18, 795
Fausse membrane 437
Favorisant (pouvoir — des sérums au cours des maladies). 927
Fécondation 34
Fibrine 858
Fibrinogénique (troubles de la fonction) 656
Fibromes 463
Fièvre, 974, — typhoïde, 806, — pathogénie, 977, — fonctionnelle, 978, — nerveuse, 980, — toxique, 983, — par auto-intoxication, 985, — infectieuse, 987, — physiologie pathologique, 990, — nutrition, lésions et calorifications, 993, — signification 1021, — utilité, 1023, — pronostic. 1026
Filaire, — de médine, 241, — du sang, 241, — loa 242
Flagellés 223
Foie 828, 863
Follicule, — tuberculeux, 396, — histogénèse du. 397
Formes générales des maladies . 1059
Foudre (accidents causés par la) . 161
Fœtale (période) 67
Frisson. 1000
Froid, 111, — effets pathologiques, 114, — cause adjuvante 117

Ganglions 837, — de l'enfant. . . 4
Gangrène, 431, — causes, 432, — processus anatomo-pathologique, 433, — microbienne. 434
Gastrula. 69
Gelures. 114
Gémellité. 40
Générateurs. 75
Génération spontanée 210
Gigantisme 49
Globules ; polaires, 39, — blancs . 334
Glycogène (troubles d'utilisation) . 564
Glycogénèse des tumeurs 452
Glycosurie, — non diabétique, 563, — sans hyperglycémie, 566, — par hyperglycémie, 567, — alimentaire, 569, — phloridzique . 691
Goitre oxophtalmique 774
Goutte, 556, — pathogénie 557
Graisses (troubles d'utilisation), 582, — utilisation normale, 582, — dans divers processus pathologiques, 584, — obésité. 586
Graisseuse (dégénérescence), 359, — surcharge 359
Grossesse 795

Habitation 279
Habitude 22, 30
Haptophore (groupement) 946
Hémaphéisme 647
Hématomyélies 131
Hématozoaire de Laveran. 218
Hémimélie. 93
Hémoglobine 127
Hémolyse. 883
Hémolysant (pouvoir) 859
Hémophilie 57
Hémorragie. 102
Hémosporidie. 219
Hépatisme 600

Hépatogène albuminurie 747
Hérédité, 33, 58, — individuelle, 41, — des sexes, 44, — familiale, 45, — de race, 45, — conceptionnelle, 49, — utérine, 51, — nerveuse, 57, — dans les maladies infectieuses, 59, — de la syphilis, 60, — dans la tuberculose, 62, — de l'immunité 953
Hérédo-ataxie cérébelleuse. . . . 55
Hérédo-familiales (maladies) . . . 54
Hermaphrodisme. 86
Hétérotypien (monstre). 80
Histolytique (activité) 531
Humorales (réactions des séreuses), 856, — réactions, 859, — théories. 941
Hydrémie. 673
Hyperazoturie. 548
Hyperglycémie 567
Hyperhémie. 380
Hyperleucocytose 805
Hyperthermie expérimentale . . . 991
Hypertension, 31, — artérielle. . . 765
Hypertrophie 363
Hyphomycètes. 251
Hypoazoturie 548
Hypoleucocytose. 806
Hypotension. 31
Hypothermie, 1002, — nerveuse, 1012, — toxique, 1012, — dans les infections. 1013

Idiosyncrasie 137
Ictères (physiologie pathologique). 661
Ions 160
Immunisation, 846, — rapports avec la leucocytose 822
Immunité, 190, 904, 930, — acquise active, 937, antitoxique, 945, — active, 951, — hérédité. . . 953
Imprégnation 44
Inanition 522
Incubation 1030, 1037
Induction cellulaire 483
Infection, 210, — origine, 273, — par l'air, 273, rôle des animaux, 283, — rôle des insectes, 284, — rôle de l'homme, 285, — portes d'entrée de l', 289, — voie cutanée, 290, — muqueuses des voies supérieures, 291, — du tube digestif, 292, — voies respiratoires, 295, — génito-urinaire, 296, — des canaux glandulaires, 297, — voie sanguine, 288, — globules blancs, 298, — des ganglions, 298, — difficultés pour reconnaître l'origine exacte de certaines, 300, — locale et générale 313
Infiltration, 355, — calcaire, 362, — uratique, 362, — tuberculeuse 400
Inflammation, 353, — parenchymateuse, 367, — historique, 368, — étiologie et pathogénie de, 371, — histogénèse, 378, — réactions humorales consécutives, 390, — rôle, 390, — nodulaire, 393, — nodulaire (en dehors de la tuberculose à bacilles de Koch), 411, — suites. 419
Insectes (venimeux) 204
Insuffisance, — hépatique, 650, — variété clinique, 658, — thyroïdienne, 772, — capsulaire . . . 762
Intermittence 1068
Intermittentes (maladies). 1063
Intéstinale, — muqueuse, 647 . . 828
Intoxications, 181, — médicamenteuses 201
Invasion (période d'). 1040
Inversion (des viscères) 89
Isodynamie (théorie de l') 417
Isotonie. 860

Jeunesse 12

Karyokinèse 36, 349, 451
Kystes, 92, — dermoïdes. 477

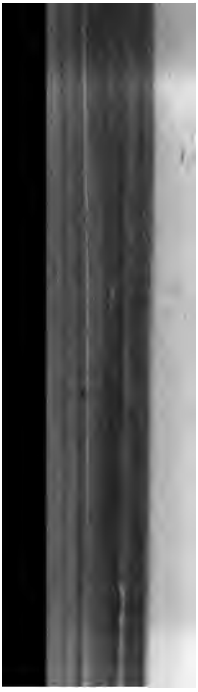
Lactique (acide). 20
Lait, 199, — dangers du 281
Latence. 176
Latente (tuberculose) 406
Lésions. 329
Leucolyse. 999
Leucocytes (rôle) 827
Leucocytose, 785, — locale, 790, — physiologique, 794, — âge, 795, — digestion, 794, — fatigue, 794, — grossesse, 795, — accouchement, 795, — suppuration, 797, morbides 797
Ligne primitive 72, 77, 78

Madura (pied de). 810
Malaria. . . . . .
Maladies, 54. — de Little, 55, — de Friedreich, 55, — mentales, 56, — évolution, 1029, — début, 1030, — aiguës, 1060, — chroniques, 1060, chronicité, 1060, — intermittentes, 1063, — cycliques, 1063, — influence entre elles, 1070, — hybrides, 1072, — suites, 1074, — guérison. 1074
Mal, — des montagnes, 123, — des ballons 124
Métamorphoses 90
Microbes, — nitrificateurs, 272, — indifférents, 306, — spécifiques, 307, — modes d'action, 314, — action directe, 314, — pyogènes. 427
Microbiophile (état du sérum). . . 927
Microphages. 787
Microsporum 255
Moléculaires (échanges) 696
Môles hyatiques. 82
Mononucléose. 805
Monstruosités. 66, 83
Monstres doubles 78
Mort subite. 31
Mucédinées 251
Mucor corymbifer 241
Muguet 249
Mycoses 247, — mucoréennes . . 24
Mycoses 46

Perméabilité, — rénale, 749, — pleurale 860
Phagocytaire (théorie) 943
Phagocytose 342, 386, 779, 934
Phénomène de Pfeiffer. 878
Phocomélie 83
Phosphates urinaires. 601
Phosphaturies, 602, — vraies et fausses, 602, — dans les maladies aiguës, 603, — dans la tuberculose, 605, — dans le diabète, 606, — dans les maladies nerveuses, 607, — dans les maladies osseuses, 608, — dans divers états pathologiques 608
Phosphore, — troubles de l'utilisation, 592, — et la vie, 592, — chez l'homme, 594, — assimilation et désassimilation 596
Phosphorée (élimination). 599
Photothérapie. 148
Phylogénie 74
Physiologie pathologique. 503
Pigmentaire (dégénérescence). . . 360
Pigmentation 136, 147
Piqûre 101
Placenta (rôle du) 52
Plaies, 100, — contuses 103
Plasmodium malariæ 218
Plathelminthes 231
Pleurésies 852
Plomb 198
Pneumonie 798
Poisons, 194, — exogènes, 196, — alimentaires, 196, — putrides, 200, — cancéreux, 452, — urinaires, 678, — origine, 684, — venimeux. 203
Polydactylie. 89
Polymorphisme (des bactéries) . . 260
Polyspermie. 77
Polyuries, 717, — mécanisme histologique 723
Pouoshémie. 21
Potasse, 197, — sels de 677
Poumons. 833, 862
Précipitant (pouvoir des sérums) . 913
Précipitine 914
Prédisposition, 11, — des jeunes sujets, 16, — en général . . 187, 201
Pression (barométrique) 119
Pronostic (séro-). 911
Protozoaires 216
Pseudo-rhumatisme de surmenage. 24
Pseudo-tuberculose 412
Pseudo-membraneux (processus). . 436
Pus (étude du). 419, 420, 421
Pyémies 798
Pyogénèse 427
Pyogènes (rôle des microbes et substances). 425, 427

Radioactivité 168
Radiodermite 175
Radiothérapie. 170
Radium 168, 170
Rage. 803
Rate. 832, 843
Ration d'entretien 507, 516
Rayons X. 168
Réactions nerveuses de l'enfant, 7, — humorales chez l'enfant, 10, — de dégénérescence, 159, — locale, 208, — anatomiques . 333, 338, 366
Réactions anatomiques, cellulaires, 337, — des cellules conjonctives, 344, — des cellules endothéliales, 344, — tissulaires, 366, — cellulaires défensives, 778, — humorales des séreuses, 856, — humorales, 869, — agglutinante . . . 898
Récepteur. 946
Rechute 1056
Récidive 1059
Rein, 671, — sécrétion interne, 668, — fonction chimique, 690, 751, — rôle. 834, 868
Reproduction, 35, — des bactéries. 264
Rhumatisme, articulaire aiguë, 803 — tuberculeux 409
Rhinocéphalie. 92
Rhizomucor parasiticus. 248
Rhizopodes 217

Saccharomycètes 248
Saprophytes (microbes). 305
Sarcomes 456
Scarlatine. 803
Scrofule 534
Sécrétion, — interne du rein. 688, 751
Section 102
Segmentation 80
Sensibilisatrice 788, 880



Tuméfaction (trouble). 355
Tumeurs, 441, — définition, 442, — étiologie générale, 443, — réactions générales causées par les, 446, — intoxication, 447, — troubles de la nutrition, 447, — caractères anatomo-pathologiques, 448, — généralisation, 449, — phénomènes sécrétoires, 452, — glycogénèse, 452, — classification, 453, — principaux types, 456, — composées, 475, — origine et nature, 478, — théorie cellulaire, 481, — leucocytose causée par les 812
Trypanosoma, 229, — gambiense. 230
Trypanosomidœ 225

Uraturie 556
Urée, 544, — formation, 544, — rétention 674
Urémie, 671, — rapports avec l'anurie, 713, — conception générale, 749, — pathogénie des formes 756
Uricémie, 556, — origine de l' . . 560
Urique (acide), 546, — du sang. . 559
Urobilinurie. 665
Urochrome 676
Uromèles 91

Vaccination 938
Vaccine. 805
Vaccins. 961
Varicelle 806
Variole. 805
Venimeux (serpents), 203, — poissons, 203, — insectes. 204
Venins 202, 204
Vers, 231, — rôle pathogène des, 243, — toxines des 243
Viandes avariées 280
Vibrions 238
Vieillesse. 14
Virulence (variétés de), 303, — échelle de, 304, — variations pour un virus donné. 307
Virus, — influence de la quantité, 309, — influence de la qualité du, 310, — atténués. 312
Voies, — digestives de l'enfant, 8, — respiratoires, 206, — sous-cutanée, 207, — veineuse . . . 208

Zooglées 256

ÉVREUX, IMPRIMERIE CH. HÉRISSEY ET FILS

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on or before the date last stamped below.

OCT - 3 1938

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

J111 Courmont, P. 44780
C86 Précis de pathologie
1908 générale

NAME	DATE DUE
Ratter	